

Aus dem Institut für Klinische Epidemiologie (IKE)
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH)

Inzidenz primärer Schilddrüsenmalignome. Eine Auswertung bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von Marcus Kernbach,
geboren am 15. Januar 1985 in Halle an der Saale.

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. med. Andreas Stang. Institut für Klinische Epidemiologie. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

PD Dr. med. Kerstin Lorenz. Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Prof. Dr. K. Hemminki. Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

Eröffnung Promotionsverfahren: 03.09.2013

Öffentliche Verteidigung: 11.02.2014

Referat

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurde in Deutschland und weltweit eine Zunahme der Inzidenzrate an Schilddrüsenmalignomen beobachtet, wobei bei Differenzierung der histologischen Typen ein Großteil dieses Anstiegs auf die papillären Schilddrüsenkarzinome zurückgeführt wird. Die Ziele dieser Arbeit waren: Die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome über das Maß der Routineauswertungen der bevölkerungsbasierenden deutschen Krebsregister hinaus darzustellen und dabei die Daten der einfließenden Register bezüglich der histologischen Gruppen, der Altersgruppen und der T-Stadien (entsprechend TNM) auszuwerten. Zur Darstellung der zeitlichen Trendentwicklung flossen Daten der drei ostdeutschen Länder Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen ab 1961 sowie Daten aus dem Saarland ab 1971 in die Analyse ein. Für die Darstellung der gegenwärtigen Inzidenz flossen die Daten von acht bevölkerungsbasierenden deutschen Registern in ein Pooling ein. Es zeigte sich für die drei ostdeutschen Länder zwischen 1961 und 2006 ein Anstieg der nach alter Europabevölkerung [1] altersstandardisierten Inzidenzrate (je 100.000 Personenjahre) aller Schilddrüsenmalignome bei Frauen um das 5,7-fache (1961-65: 1,2 [Standardfehler 0,1]; 2001-06: 6,9 [0,2]) und bei Männern um das 4,1-fache (0,7 [0,1]; 2,9 [0,1]). Im Saarland bei Frauen um das 2,2-fache (1971-75: 2,8 [0,3]; 2001-06: 6,1 [0,4]) sowie bei Männern um das 2,0-fache (1,2 [0,2]; 2,4 [0,3]). Zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag in Ostdeutschland und im Saarland der Altersmedian bei den Männern niedriger als bei den Frauen, was sich im weiteren Verlauf umkehrte, der Altersmedian sank bei Frauen um knapp 10 Jahre und bei Männern um knapp 5 Jahre. Altersgruppenspezifisch zeigte sich in der Gruppe des mittleren Alters (30- bis 49-Jährige) ein starker Inzidenzratenanstieg, während bei den Ältesten (70 Jahre und älter) ein rückläufiger Trend aufgezeigt werden konnte. Nach Auftrennung der Histologien zeigte sich, unabhängig vom T-Stadium, eine Zunahme der papillären Karzinome (PTC) und eine Abnahme der follikulären Karzinome (FTC). Im Pooling zeigte sich, dass das mediane Alter bei den PTC unter dem der anderen histologischen Typen liegt und die PTC im T-Stadium 2 einen deutlich niedrigeren Altersmedian als die kleineren PTC im T-Stadium 1 und die größeren PTC im T-Stadium 3 haben – wohingegen T2-PTC eine niedrigere Inzidenz als T1 und T3 aufweisen und T1-Tumoren mehr als die Hälfte aller PTC ausmachen. Dies stellt ein Indiz dafür dar, dass durch eine verbesserte klinische Diagnostik vermehrt kleinste okkulte PTC entdeckt werden, die eventuell nicht klinisch symptomatisch geworden wären.

Kernbach, Marcus: Inzidenz primärer Schilddrüsenmalignome. Eine Auswertung bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

Referat.....	I
Inhaltsverzeichnis	II
Verzeichnis der Abkürzungen	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemeines.....	1
1.2. Die Entwicklung der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland	2
1.3. Klassifikation und Histologische Gruppen.....	4
1.4. Zielstellung.....	6
2. Material und Methodik.....	7
2.1. Datenanforderung.....	7
2.2. Genutzte Software.....	7
2.3. Überprüfung & Verarbeitung der Daten sowie Stratifikation bezüglich der Merkmale	8
2.4. Auswahl und Kriterien für einfließende Diagnosejahre	10
2.5. Statistische Methoden	15
3. Ergebnisse.....	19
3.1. Zeittrends der Inzidenzraten in Ostdeutschland und dem Saarland.....	19
3.1.1. Trendbetrachtung der primären Schilddrüsenmalignome ohne histologische Unterteilung.....	19
3.1.2. Trends der histologischen Gruppen.....	25
3.2. Gegenwärtige Inzidenzraten in Deutschland.....	31
4. Diskussion.....	39
5. Zusammenfassung.....	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Thesen	58

Verzeichnis der Abkürzungen

4-MBC	4-Methylbenzyliden Kampfer / 4-methylbenzylidene camphor
ASR	Altersstandardisierte Inzidenzrate
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom / anaplastic thyroid cancer
BB	Land Brandenburg
BMI	Body-Mass-Index
BP2	Diphenylmethanon, Benzophenon-2
BP3	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon, Benzophenon-3
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
DCO	Sämtliche Fallinformationen nur über Totenschein / Death certificate only
DDR	Deutsche Demokratische Republik
et al.	und andere / et alii
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT ₃	freies (ungebundenes) Triiodthyronin
fT ₄	freies (ungebundenes) Tetraiodthyronin
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom / follicular thyroid cancer
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
hCG	humanes Choriongonadotropin
HV	histologisch verifiziert
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung / International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-O	Internationale Klassifikation für onkologische Erkrankungen / International Classification of Diseases for Oncology
LH	Luteinisierendes Hormon
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom / medullary thyroid cancer
MV	Land Mecklenburg-Vorpommern
NKR	Nationales Krebsregister der DDR
OMC	Octyl-methoxycinnamat
OR	Quotenverhältnis / Odds Ratio

PCB	Polychlorierte Biphenyle
PCDD	Polychlorierte Dibenzodioxine
PCDF	Polychlorierte Dibenzofurane
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom / papillary thyroid cancer
SE	Standardfehler / standard error
SN	Freistaat Sachsen
SL	Bundesland Saarland
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Thyroxin = Tetraiodthyronin, Prohormon von T ₃
TC	Schilddrüsenmalignom / thyroid cancer
TNM	TNM-Klassifikation / TNM Classification of Malignant Tumours
T	Tumor. Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors.
N	Lymphknoten / Nodes. Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen.
M	Metastasen. Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
TT ₃	Totales Triiodthyronin (freies und ungebundenes T ₃)
TT ₄	Totales Tetraiodthyronin (freies und ungebundenes T ₄)
u. a.	unter ander[e]m, unter ander[e]n
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs / Union internationale contre le cancer
usf.	und so fort
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolettstrahlung
v. a.	vor allem
vs.	versus, gegen[über]
WHO	Weltgesundheitsorganisation / World Health Organization
y	Jahr
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Primäre Schilddrüsenmalignome sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen endokriner Organe, ihr Anteil an allen bösartigen Neubildungen insgesamt ist jedoch relativ gering. In Deutschland beträgt der Anteil der Schilddrüsenmalignome an allen Neoplasien bei Frauen 1,9 % und bei Männern nur 0,7 % [2, 3], in den Vereinigten Staaten bei Frauen etwa 4 % und bei Männern knapp 2 % [4].

Die primären Schilddrüsenmalignome lassen sich in verschiedene Gruppen kategorisieren, von denen die vier häufigsten histologischen Typen zu den Karzinomen zählen: Papilläres, follikuläres, anaplastisches und medulläres Schilddrüsenkarzinom. Die beiden Erstgenannten (PTC & FTC) sind die häufigsten Karzinome der Schilddrüse, sie entstehen durch Entartungen von Follikelzellen und werden oft auch als sogenannte gut-differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) zusammengefasst. Beiden gemeinsam ist ihre im Allgemeinen gute Prognose. Den DTC stehen die selteneren undifferenzierten anaplastischen Karzinome (ATC) mit schlechterer Prognose gegenüber, welche über eine vielschichtige Karzinogenese aus den PTC und FTC entstehen können. Abgesehen von den parafollikulären Schilddrüsenzellen ist das Schilddrüsengewebe entodermalen Ursprungs und entsteht ontogenetisch durch eine Aussackung des Mundbodenepithels, dem Ductus thyroglossus. Eine Sonderstellung unter den vier genannten Karzinomen nehmen die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) ein, welche ätiologisch entarteten parafollikulären Schilddrüsenzellen neuroektodermalen Ursprungs entspringen und auch als C-Zell-Karzinome bezeichnet werden. Bei den MTC kommen neben sporadischen auch familiär gehäufte Fälle durch somatische Mutation im RET-Protoonkogen mit Assoziationen zu weiteren Malignomen vor [5-9].

In den Routineauswertungen der deutschen epidemiologischen Krebsregister wird auf Grund der Seltenheit der primären Malignome der Schilddrüse (ICD-10 C73) nicht bezüglich der verschiedenen histologischen Typen unterschieden. Es wurde lediglich eine insgesamt steigende Inzidenzrate bei langfristig sinkender Mortalitätsrate beobachtet (**Abbildung 1**). Auch weltweit wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte eine steigende Inzidenzrate bei gleichzeitig stabilen oder sinkenden Mortalitätsraten registriert [10-13]. Bei histologiespezifischen Auswertungen fiel auf, dass vor allem der Typ der papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) in seiner Inzidenzrate anstieg, während andere Histologietypen wie follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC), medulläre

Schilddrüsenkarzinome (MTC) oder anaplastische Schilddrüsenkarzinome (ATC) in den meisten Ländern abnahmen oder in ihrer Inzidenz zumindest relativ unverändert blieben [11, 12, 14-29].

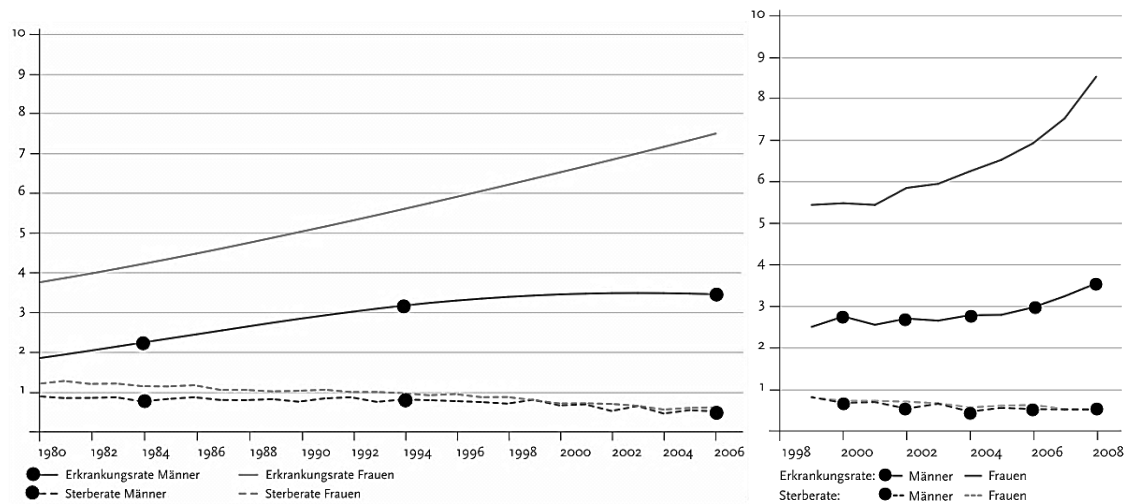


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980–2008, ICD-10 C73. Fälle pro 100.000 (Europastandard). Links: Entnommen aus „Krebs in Deutschland 2005/2006“ [3], Seite 94. Rechts: Entnommen aus „Krebs in Deutschland 2007/2008“ [2], Seite 101. Anpassung: In beiden ursprünglich farbigen Teilabbildungen wurden die Raten der Männer mit einem schwarzen Punkt zusätzlich markiert.

1.2. Die Entwicklung der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland

Im Jahr 1995 wurde im Bundeskrebsregistergesetz (KRG) definiert: „Krebsregister haben das Auftreten und die Trendentwicklung aller Formen von Krebserkrankungen zu beobachten, insbesondere statistisch-epidemiologisch auszuwerten, Grundlagen der Gesundheitsplanung sowie der epidemiologischen Forschung einschließlich der Ursachenforschung bereitzustellen und zu einer Bewertung präventiver und kurativer Maßnahmen beizutragen. Sie haben vornehmlich anonymisierte Daten für die wissenschaftliche Forschung zur Verfügung zu stellen.“ [30]

In der Bundesrepublik Deutschland liegt die Gesundheitspolitik – und damit verbunden auch die epidemiologische Krebsregistrierung – auf Grund der föderalen Struktur in der Verantwortung der einzelnen Bundesländer. Verbunden mit den bestehenden hohen Datenschutzerfordernissen und den zwischen den einzelnen Ländern existierenden Unterschieden bezüglich des Melderechts war eine einheitliche flächenhafte deutsche Krebsregistrierung für lange Zeit nicht realisierbar.

Das weltweit erste epidemiologische Krebsregister wurde im Jahr 1926 für das damalige Gebiet der Hansestadt Hamburg gegründet, konnte sich allerdings im Rahmen der zahlreichen politischen Änderungen (Groß-Hamburg-Gesetz 1937, Zweiter Weltkrieg, Britische Besatzungszeit usw.) keine Kontinuität erhalten.

Im Nachkriegsdeutschland wurde auf dem Gebiet der späteren Deutschen Demokratischen Republik (DDR) im Land Thüringen mit dem „Gesetz über die Bekämpfung der Krebserkrankungen vom 9. Oktober 1947“ die erste gesetzliche Grundlage zur Schaffung eines zentralen Krebsregisters mit verbindlicher ärztlicher Meldepflicht bezüglich Krebserkrankungen und zentraler Sammlung der erfassten Daten geschaffen. Es folgten ähnliche Regelungen in den Ländern Sachsen und Sachsen-Anhalt. Im Jahr 1952 wurden mit der „Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen in der DDR“ am 24. Juli 1952 und weiteren Verordnungen und Durchführungsbestimmungen die Grundlagen für eine flächenhafte Krebsregistrierung in allen Bezirken der DDR geschaffen. Für die von der Sowjetunion verwaltete Zone in Groß-Berlin (genannt Ost-Berlin) konnte auf Grund ihres Sonderstatus nach Zustimmung der vier Alliierten Mächte und den notwendigen separaten gesetzlichen Regelungen am 11.12.1952 eine vergleichbare gesetzliche Meldepflicht erlassen werden. Ab dem 01.04.1953 startete in der ehemaligen DDR mit dem „Nationalen Krebsregister der DDR“ (NKR) eine landesweite zentrale epidemiologische Krebsregistrierung auf Grundlage der gesetzlichen Meldepflicht. Dieses Krebsregister entwickelte sich durch die abgedeckte Bevölkerungsgröße und die lange Existenz zu einem der weltweit größten Krebsregister. Mit der Deutschen Wiedervereinigung in den Jahren 1989/1990 und dem Ende der DDR endete auch die einheitliche gesetzliche ärztliche Meldepflicht von Krebserkrankungen – dies führte zu einem Einbruch der epidemiologischen Krebsregistrierung. Auf Grundlage mehrerer, zum Teil auch zeitlich begrenzter, gesetzlicher Regelungen auf Bundes- und Landesebene führten die auf dem Gebiet der ehemaligen DDR gegründeten Bundesländer die Daten des NKR im neuen „Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen“ (GKR) fort. Die landesweit notwendigen gesetzlichen Grundlagen zum ärztlichen Melderecht wurden in den jeweiligen Ländern unterschiedlich schnell geschaffen und führten so zu einer unterschiedlichen Erholung der Krebsregistrierung. [31]

Auf dem Gebiet der alten Bundesrepublik (im Folgenden Westdeutschland genannt) entstand nach dem Hamburger Krebsregister im Jahr 1967 im Saarland das erste epidemiologische Krebsregister eines westdeutschen Flächenlandes. Trotz wechselnder

gesetzlicher Grundlagen und einer kurzzeitigen Schließung zwischen 1977 und 1978 (das Register wurde 1979 mit neuen gesetzlichen Regelungen wiedergegründet und die vergangenen Jahre nacherhoben) konnte sich das saarländische Krebsregister als das kontinuierlichste westdeutsche epidemiologische Krebsregister etablieren und zeichnet sich durch eine hohe Vollständigkeit aus. [32]

Nach der deutschen Wiedervereinigung wurde das oben zitierte Bundeskrebsregistergesetz (KRG) ausgearbeitet, welches von 1995 bis 1999 rechtskräftig war und die deutschen Bundesländer zur Einrichtung epidemiologischer Krebsregister verpflichtete. Im Rahmen dieser bundesgesetzlichen Vorgabe schufen die Länder in föderaler Eigenverantwortung selbstständige und zum Teil unterschiedliche gesetzliche Grundlagen für die Krebsregistrierung. Unterschiede ergaben sich beispielsweise bei der Frage nach einer ärztlichen Meldepflicht oder einem Melderecht neuer Krebserkrankungen, beim Einwilligungs- bzw. Widerspruchsrecht der Patienten und beim Umgang mit Patienten mit Wohnsitz in anderen Bundesländern. Die Schaffung von flächendeckenden Krebsregistern vollzog sich unterschiedlich schnell. Aus diesem Grund konnten für diese Dissertationsarbeit nicht alle Register Daten in befriedigender Qualität beitragen. Für diese Arbeit konnten Daten bis zum Jahrgang 2006 geliefert und ausgewertet werden. Auf Grundlage des „Bundeskrebsregisterdatengesetz[es] vom 10. August 2009 (BGBl. I S. 2707)“ konnte am Robert-Koch-Institut ein „Zentrum für Krebsregisterdaten“ eingerichtet werden, welches die Daten der einzelnen Landesregister in einheitlicher Form zusammenführt und auf Vollständigkeit, Schlüssigkeit und Mehrfachübermittlungen prüft [30, 33, 34].

1.3. Klassifikation und Histologische Gruppen

Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Vereinten Nationen werden primäre maligne Schilddrüsenneoplasien entsprechend der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD) mit dem Schlüssel C73 gekennzeichnet. Der ICD-Schlüssel gibt den Ort der Erkrankung an (betroffenes Organ oder Organsystem etc.). Bei onkologischen Erkrankungen wird zur weiteren Subklassifizierung anhand histopathologischer Kriterien der sogenannte ICD-O-Code mit einem dem ICD-Code analogen topografischen Schlüssel sowie einem morphologischen Schlüssel in der Form XXXX/Z vergeben. Beim morphologischen Schlüssel beschreibt die vierstellige Ziffernfolge „XXXX“ die histomorphologische Grundform und „Z“ das histologische Verhalten der Tumorzellen bezüglich Gut- oder Bösartigkeit (Dignität). Wenn hier im weiteren Verlauf

vom ICD-O-Code geschrieben wird, so ist damit ausdrücklich der morphologische Schlüssel gemeint. Gegenwärtig gültig sind die Versionen ICD-10 sowie ICD-O-3.

Eine weitere onkologisch relevante Klassifikation stellt das TNM-System dar, welche von der UICC (Internationale Vereinigung gegen Krebs) herausgegeben wird. Das T-Stadium wird durch die Ausdehnung und das Verhalten des Tumors bestimmt, N-Stadium und M-Stadium definieren sich über das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen. Die Einteilung der Schilddrüsenmalignome in das T-Stadium unterlag im Rahmen der Versionsgeschichte der TNM-Klassifikation einer regen Evolution, sodass T-Stadiumsangaben unterschiedlicher TNM-Versionen oftmals nicht mehr das Gleiche definieren. Eine Übersicht dazu liefert **Tabelle 1**.

Tabelle 1: Gegenüberstellung T-Kategorien C73 in verschiedenen TNM-Versionen [35-40]

	TNM 3, 1978.	TNM 4, 1987. TNM 5, 1997.	TNM 6, 2002. TNM 7, 2010.
T1	<i>cT1</i> : Solitär. Ohne Bewegungseinschränkung. <i>pT1</i> : Solitär. Innerhalb Kapsel. Durchmesser bis 1 cm.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel. Durchmesser bis 1 cm.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel. Durchmesser bis 2 cm. Ab TNM 7 Unterteilung in T1a (max. 1 cm) und T1b (max. 2 cm).
T2	<i>cT2</i> : Multipel. Unilateral. Ohne Bewegungseinschränkung. <i>pT2</i> : Solitär. Innerhalb Kapsel. Durchmesser über 1 cm.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel. Durchmesser über 1 cm, maximal 4 cm.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel. Durchmesser über 2 cm, maximal 4 cm.
T3	<i>cT3</i> : Bilateral ODER Solitär im Isthmus. <i>pT3</i> : Multiple Tumoren ODER Tumor im Isthmus. Innerhalb Kapsel.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel. Durchmesser über 4 cm.	Solitär oder Multipel. Innerhalb Kapsel ODER Ausbreitung nur in Musculus sternothyroideus oder perithyroidales Weichgewebe. Durchmesser über 4 cm.
T4	Über Kapselgrenze hinaus.	Über Kapsel hinaus.	Invasion in andere extrakapsuläre Strukturen als bei T3. Alle Anaplastischen Karzinome.

Abkürzungen: c (Stadieneinteilung anhand klinischer Kriterien), p (Stadieneinteilung anhand histopathologischer Kriterien).

1.4. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit war mit Hilfe der Daten der bevölkerungsbasierenden deutschen Krebsregister die Inzidenz-Entwicklung im Zeitverlauf sowie die gegenwärtige Inzidenz der Schilddrüsenmalignome, getrennt nach histologischen Gruppen, den Altersgruppen und den T-Stadien (entsprechend TNM), darzustellen. Die Zeittrends wurden mit Hilfe der beiden am längsten kontinuierlich bestehenden epidemiologischen Krebsregister (GKR und Saarland) ausgewertet. Die Untersuchung der gegenwärtigen Inzidenzraten erfolgte über ein Daten-Pooling von acht deutschen Krebsregistern.

2. Material und Methodik

2.1. Datenanforderung

Es erfolgte eine Datenanfrage an folgende epidemiologische Krebsregister: Bayern, Hansestadt Bremen, GKR, Hansestadt Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein sowie an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR). Die Register wurden gebeten zu allen verfügbaren Patientenfällen mit primären Schilddrüsenmalignomen (entsprechend dem ICD-Code C73 und der Dignität 3 im ICD-O-Code) folgende Merkmalsvariablen zu liefern: Patienten-ID, Geschlecht, Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Diagnosemonat, ICD-10-Code, ICD-O-3-Code, Follow-Up-Informationen, Informationen zu Behandlung und Staging.

2.2. Genutzte Software

Die Register lieferten ihre Daten in individuell verschiedenen Formen bezüglich der Datenbankstruktur und dem Softwareformat.

Die erste Grobprüfung der Rohdaten erfolgte in ihrem jeweiligen Lieferungs-Dateiformat (Microsoft® Access™, Microsoft® Excel™, Borland® dBase™, SPSS™ Statistics). Die weitere Prüfung der gelieferten Registerdaten, deren Zusammenführung und weitere statistische Verarbeitung erfolgte mittels SAS® v9.2 (einer Software der „SAS Institute“ Corporation zur statistischen Analytik) unter dem Betriebssystem Microsoft® Windows™ XP/7. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mittels Microsoft® Excel™ 2003/2010.

2.3. Überprüfung & Verarbeitung der Daten sowie Stratifikation bezüglich der Merkmale

Es erfolgte für jedes Krebsregister in SAS™ eine separate Programmierung eines Algorithmus zur Überführung aller Rohdaten in ein einheitliches Datenbankformat mit einheitlichen Variablen und einheitlichen Merkmalseinheiten. Im Anschluss an diese Vereinheitlichung erfolgte die Zusammenführung der Daten, wobei in jedem registrierten Fall in einer neu geschaffenen Variable seine Herkunft (Register bzw. Bundesland) festgehalten wurde.

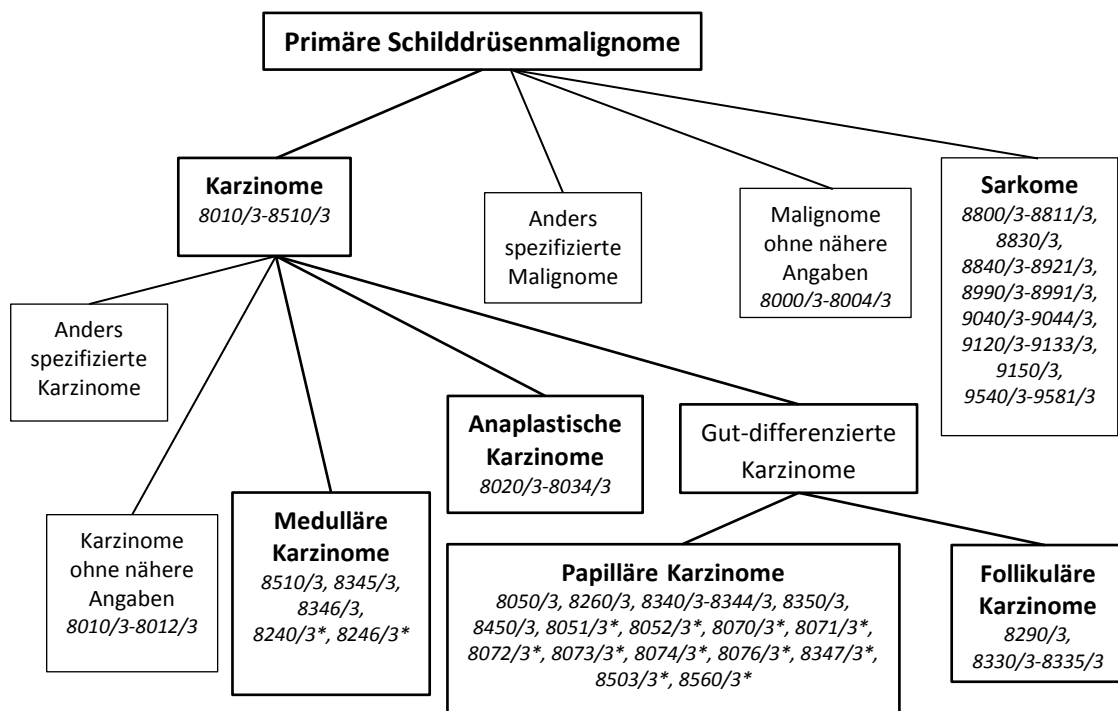


Abbildung 2: Histologische Untergruppen von primär-malignen Tumoren der Schilddrüse. Als Ausgangspunkt für die histologische Einteilung diente die Einteilung nach D. M. Parkin [41], welche noch auf der ICD-O-2 beruhte. Änderungen durch Einführung der ICD-O-3 wurden entsprechend angepasst. Von Parkin nicht erfasste ICD-O-Codes wurden nach Überprüfung durch Prof. Holzhausen (Institut für Pathologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) den histologischen Gruppen hinzugefügt und durch ein * markiert.

Mittels der morphologischen ICD-O-Codes erfolgte anhand der Empfehlungen der IARC die Einteilung der Fälle in histologische Gruppen [41]. Diese Empfehlungen basierten auf dem ICD-O-2-Code und wurden auf den gültigen ICD-O-3-Code angepasst. Von dieser Empfehlung nicht erfasste ICD-O-Codes wurden separiert und anhand ihrer morphologischen Beschreibung den jeweiligen histologischen Gruppen zugeteilt – diese Zuteilung wurde von dem Pathologen Prof. Dr. med. Holzhausen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg geprüft. Die histologischen Gruppen und die dazugehörigen

morphologischen ICD-O-Codes sind der **Abbildung 2** zu entnehmen. Nicht erklärbare ICD-O-Codes (entstanden zum Beispiel durch Tippfehler) wurden in Zusammenarbeit mit den Registern rückverfolgt und korrigiert.

Für die erfassten Regionen Deutschlands wurden die entsprechenden offiziellen Bevölkerungszahlen in 5-Jahres-Altersgruppen (0-4, 5-9, ... , 80-84, >84) von den statistischen Landesämtern eingeholt oder von dem liefernden Krebsregister mitgeteilt.

Aus den Rohdaten und den Bevölkerungszahlen ergaben sich zwei große Datensätze: Der erste enthielt die Angaben der registrierten Fälle, der zweite gab Auskunft über die Bevölkerungsstruktur. Mittels Programmierungen wurden in SAS™ beide Datensätze zusammengeführt sowie eine Stratifikation nach einer Vielzahl an Variablen und Variablenkombinationen durchgeführt (**Abbildung 3**).

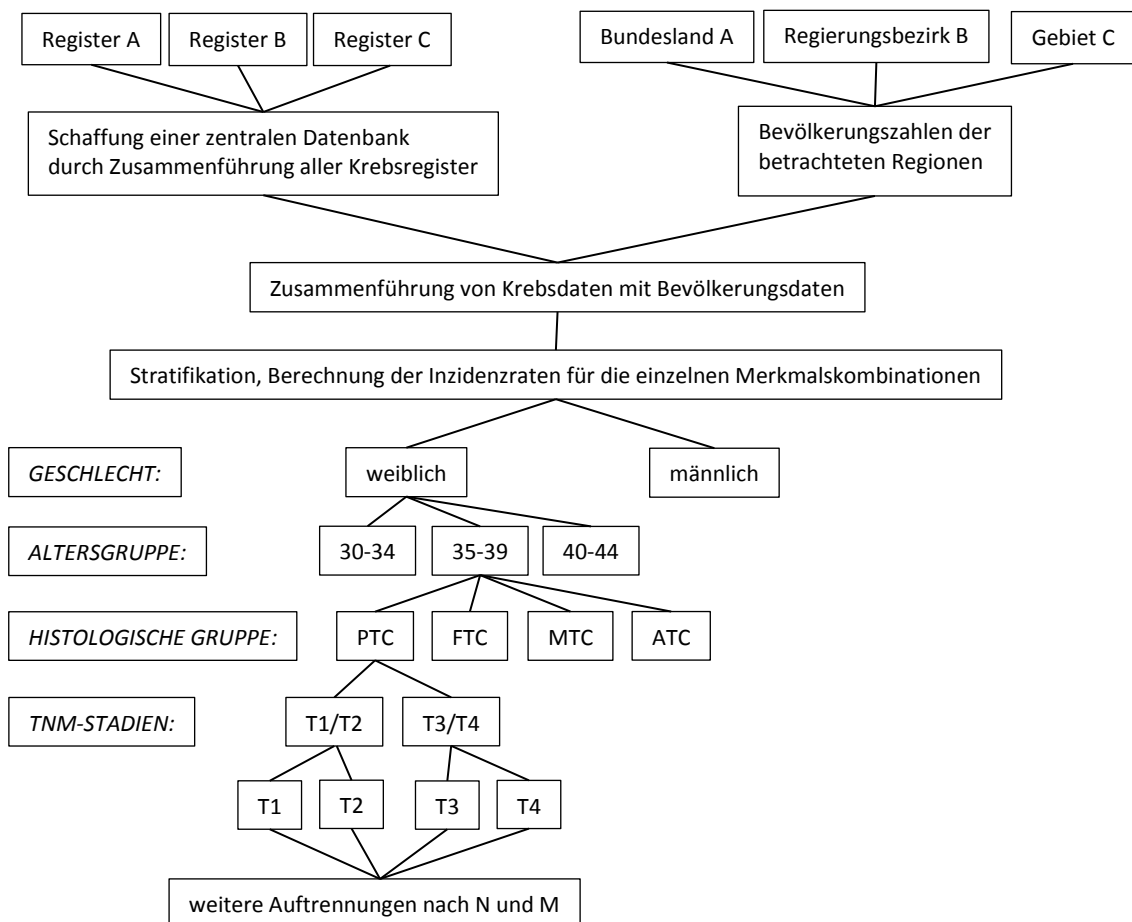


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung der Daten-Stratifikation nach einzelnen Merkmalen

2.4. Auswahl und Kriterien für einfließende Diagnosejahre

Auf Grund der niedrigen Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen sind die üblichen Vollzähligkeitsschätzungen beim Schilddrüsenkarzinom statistisch sehr instabil und daher uninformativ. Gerade in kleinen Registern sind die Schwankungen der Fallzahlen zwischen den einzelnen Kalenderjahren sehr groß. Aus diesem Grund wurden bei der Auswertung und der vorherigen Selektion der Patientendaten folgende Kriterien herangezogen:

Ein Kalenderjahr in einem Register bzw. der betrachteten Region wird als akzeptabel eingeordnet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Der DCO-Anteil (Anteil an Fällen, die dem Register nur über Totenscheinangaben bekannt sind) aller in dem Jahr in der Region registrierten Fälle ist kleiner gleich 20%;
- der Anteil an histologisch-verifizierten Fällen (HV-Rate) beträgt mindestens 65%;
- beide Kriterien sind mindestens in dem vorausgehenden Kalenderjahr oder dem nachfolgenden Kalenderjahr ebenfalls erfüllt;
- sollte das betrachtete Kalenderjahr die beiden ersten Kriterien nicht erfüllen, werden diese aber von dem vorausgehenden und dem nachfolgenden Kalenderjahr erfüllt, so wird das betrachtete Kalenderjahr ebenfalls als akzeptabel eingestuft.

Für betrachtete Regionen mit einer kleineren Bevölkerungszahl (z.B. Hansestadt Bremen) sowie für die Anfangsjahre eines neuen bzw. neu gestarteten Registers (z.B. die Bundeshauptstadt Berlin Mitte der 1990er Jahre) werden tolerantere Kriterien bezüglich der DCO-Rate zugelassen:

- In den ersten zwei Jahren nach dem Neustart eines Registers wird ein DCO-Anteil von über 20% akzeptiert, wenn dieser in den folgenden Jahren deutlich unter 20% liegt.

Neben den allgemeinen Trends der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sollen v. a. die histologischen Untergruppen ausgewertet werden. Hier tritt allerdings bei vielen Registern ein weiteres Problem auf: Ein zu hoher Anteil an unzureichend klassifizierten Tumoren. Um hier eine Auswahl treffen zu können, wurde für die histologisch-spezifische Betrachtung ein weiteres Kriterium eingeführt:

- Im betrachteten Kalenderjahr und mindestens in dem vorausgehenden oder nachfolgenden Kalenderjahr dürfen die Anteile von registrierten Karzinomen ohne nähere Angaben (KonA.), von Malignomen ohne nähere Angaben (MonA.) und von anders spezifizierten Karzinomen (asK.) zusammen (KonA+MonA+asK) nicht mehr als 10% aller registrierten Fälle in der betrachteten Regionen ausmachen;
- wird dieses Kriterium von einem Kalenderjahr nicht erreicht, allerdings vom vorausgehenden und dem nachfolgenden Kalenderjahr, so gilt das betroffene Kalenderjahr ebenfalls als akzeptabel für eine histologisch-spezifische Auswertung.

Zu den einzelnen Krebsregistern

Bayern. Das Register des Freistaates lieferte Daten für die Region Oberpfalz und östliches Mittelfranken aus dem Zeitraum 1998 bis 2001 sowie für die Fläche des kompletten Freistaats von 2002 bis 2005. In das Datenpooling flossen die Diagnosejahre 2002-2005 ein, hier lag der DCO-Anteil durchweg unter 5%, der Anteil an histologisch verifizierten Fällen lag durchweg über 97%. Der Anteil von KonA+MonA+asK lag konstant unter 3%.

Gemeinsames Krebsregister. Das ostdeutsche Register lieferte Daten aus den Gebieten der DDR ab 1961 sowie zusätzlich aus West-Berlin ab 1996 bis zum Diagnosejahr 2006. Nach 1989 brach die Krebsregistrierung auf dem Gebiet der ehemaligen DDR ein (siehe unter 1.2.). Ab dem Jahr 1996 konnten nur die Länder Brandenburg (BB) und Mecklenburg-Vorpommern (MV) sowie der Freistaat Sachsen (SN) eine ausreichende Vollständigkeit garantieren. Um im Rahmen dieser Dissertationsarbeit bei den Auswertungen eine räumliche Kontinuität zu gewährleisten, wurden die Gebiete der restlichen Neuen Bundesländer komplett ausgeschlossen. Wenn im Rahmen dieser Arbeit von „Ostdeutschland“ geschrieben wird, dann bezieht sich dies ausdrücklich nur auf die Gebiete der drei oben genannten Bundesländer – das gilt auch für den Zeitraum vor dem Jahr 1990. Ab dem Jahr 1995 lagen im Land Brandenburg die Anteile der DCO-Fälle konstant deutlich unter 10%, die HV-Rate lag im Jahr 1996 bei 78% und in den anderen Jahren stets über 80%, der Anteil an KonA+MonA+asK lag konstant deutlich unter 10%. Das Land Mecklenburg-Vorpommern und der Freistaat Sachsen lieferten jeweils ab 1995 eine DCO-Rate unter 10%, eine HV-Rate von über 90% sowie einen Anteil an KonA+MonA+asK von konstant unter 5%. Bei der allgemeinen Trendanalyse ohne Unterscheidung histologischer Typen flossen die ostdeutschen Daten aus den Jahren 1961 bis 1989 sowie 1996 bis 2006 ein. Wegen eines zuvor zu hohen Anteils an KonA+MonA+asK konnten histologisch-differenzierte Trendanalysen erst ab dem Jahr

1981 stattfinden. Im Jahr 1985 wurden in BB von 58 registrierten Fällen von Schilddrüsenmalignomen (ICD-Code C73) ganze 25 mit dem ICD-O-Code 8140/3 (Adenokarzinom) versehen, in Sachsen erhielten von 138 Fällen 80 (58%) den Code 8140/3, auch in Mecklenburg-Vorpommern geschah ähnliches. Da die Gesamtinzidenz an Schilddrüsenmalignomen mit dem ICD-Code C73 jedoch im Vergleich mit den Jahren vor und nach 1985 konstant blieb, in diesen der genannte ICD-O-Code 8140/3 allerdings nicht registriert wurde, musste von einem Erfassungs- oder Verarbeitungsfehler auf Registerebene ausgegangen werden. Aus diesem Grund musste bei der histologisch-differenzierenden Trendanalyse das Diagnosejahr 1985 ausgeschlossen werden, sodass bei dieser insgesamt die Jahre 1981-84, 1986-89 und 1996-2006 einfließen konnten. In die allgemeine Trendanalyse ohne Differenzierung nach histologischen Gruppen floss das Jahr 1985 hingegen mit ein. Im Daten-Pooling über mehrere deutsche Krebsregister zur Darstellung der gegenwärtigen Inzidenz der Schilddrüsenmalignome flossen aus dem GKR die Jahre 2000-2006 ein.

Hamburg. Das Hamburger Register lieferte ab dem Jahr 1990 Daten. Die ersten drei Jahre verfügten über hohe DCO-Anteile (20% und mehr), eine geringe Rate an histologisch verifizierten Fällen sowie einem hohen Gesamt-Anteil von Karzinomen und Malignomen ohne nähere Angaben sowie anders spezifizierten Karzinomen (KonA+MonA+asK). Diese KonA+MonA+asK-Anteile lagen erst ab dem Jahr 1998 nicht mehr über 10%. Auffallend war, dass ab 2002 dieser Anteil wieder auf weit über 10% anstieg und die Rate an histologischen Verifikationen von vormals etwa 90% auf nur noch etwa 75% sank. Auf Grund dieser Instabilitäten wurden alle Daten des Hamburger Krebsregisters von weiteren Analysen vollständig ausgeschlossen.

Niedersachsen. Das Krebsregister Niedersachsen lieferte nur Daten aus dem ehemaligen Regierungsbezirk Braunschweig von 2002 bis 2006 vor. Diese Daten waren von ausreichender Qualität.

Nordrhein-Westfalen. Das Krebsregister Nordrhein-Westfalen lieferte Daten von 1986 bis 2006 für den Regierungsbezirk Münster, wovon die Jahre 2000-2003 für das Daten-Pooling geeignet waren.

Saarland. Das Krebsregister des Saarlands lieferte Daten von 1970 bis 2006. Die Kalenderjahre lagen konstant unter der DCO-Grenze von 20% und verfügten stets über eine hohe HV-Rate. Ab 1991 lag der Anteil von KonA+MonA+asK konstant unter der 10%-Grenze.

In **Tabelle 2** werden die in die Trendanalyse einfließenden Diagnosejahre des GKR und des saarländischen Krebsregisters dargestellt. Eine Übersicht zu den in das Pooling einfließenden Daten aller Register und Diagnosejahre liefert **Tabelle 3**.

Tabelle 2: In die Trendanalyse einfließende Krebsregister-Daten		
	BB, MV, SN	SL
Zeitraum	1961-1989, 1996-2006	1971-2006
Personenjahre unter Risiko (Mill.)	381,8	39,8
Registrierte Fälle (n)	11615	1632
Männer (%)	26,6	26,6
Frauen (%)	73,4	73,4
Histologisch verifiziert (%)	90,7	93,0
DCO-Anteil (%)	1,9	4,2
Histologische Gruppen (%)		
Papilläre Karzinome	40,1	49,9
Follikuläre Karzinome	22,5	23,5
Medulläre Karzinome	4,6	4,8
Anaplastische Karzinome	8,8	12,3
Anders spezifizierte Karzinome	9,1	0,3
Karzinome ohne nähere Angaben	6,2	0,0
Sarkome	2,1	0,4
Malignome ohne nähere Angaben	6,7	8,9

Tabelle 3: Übersicht zu Inzidenzdaten der in das Pooling einfließenden bevölkerungsbasierenden deutschen Register aus den Jahren 2000-2006

	Pooling ¹⁾	Pooling für T-Stadien ²⁾	<u>In Pooling-Analyse einfließende Register:</u>							
			BB, MV, SN	BY	HB	NI-BS	NW-MS	RP	SH	SL
Zeitraum	2000-06	2003-05	2000-06	2002-05	2001-06	2002-06	2000-03	2000-05	2001-05	2000-06
Personenjahre unter Risiko (Mill.)	178,9	93,9	60,6	49,7	4,0	8,3	10,5	24,3	14,1	7,4
Registrierte Fälle (n)	10309	5805	3628	3585	171	451	375	1105	621	373
Männer (%)	28,67	28,37	28,45	28,51	29,24	26,39	27,73	31,49	28,34	28,15
Frauen (%)	71,33	71,63	71,55	71,49	70,76	73,61	72,27	68,51	71,66	71,85
Histologisch verifiziert (%)	92,29	92,83	95,20	91,66	94,15	98,00	91,47	83,35	87,92	96,78
DCO-Anteil (%)	6,02	5,81	2,78	7,09	4,68	2,00	5,33	14,66	9,50	2,14
Histologische Gruppen (%)										
Papilläre Karzinome	63,97	66,25	63,97	66,08	63,74	69,84	59,47	54,84	64,90	66,76
Follikuläre Karzinome	17,42	16,16	19,65	15,43	15,20	15,52	17,87	19,46	14,17	17,16
Medulläre Karzinome	5,45	5,01	6,28	4,30	8,19	7,32	5,60	5,70	4,67	5,36
Anaplastische Karzinome	4,22	3,96	4,52	4,02	4,09	2,88	5,33	2,53	4,67	8,04
Anders spezifizierte Karzinome	0,48	0,29	0,30	0,14	1,17	0,22	1,07	1,72	0,97	0,27
Karzinome ohne nähere Angaben	1,98	1,79	0,85	0,98	5,26	3,99	9,07	1,27	10,14	0,27
Sarkome	0,36	0,38	0,50	0,31	1,17	0	0,53	0,27	0	0
Malignome ohne nähere Angaben	6,12	6,15	3,91	8,76	1,17	0,22	1,07	14,21	0,48	2,14

1) Pooling: Bayern (BY) 2002-05, Brandenburg (BB) 2000-06, Bremen (HB) 2001-06, ehemaliger niedersächsischer Regierungsbezirk Braunschweig (NI-BS) 2002-06, Mecklenburg-Vorpommern (MV) 2000-06, nordrhein-westfälischer Regierungsbezirk Münster (NW-MS) 2001-03, Rheinland-Pfalz (RP) 2000-05, Saarland (SL) 2000-06, Sachsen (SN) 2000-06, Schleswig-Holstein (SH) 2001-05.

2) spezielles Pooling für T-Stadien-Analyse bei PTC, FTC, MTC, ATC: BY, BB, HB, NI-BS, MV, RP, SL, SN, SH, alle 2003-2005.

2.5. Statistische Methoden

Der epidemiologische Begriff der Inzidenzrate kennzeichnet das Maß der Neuerkrankungen einer definierten Krankheit(-sgruppe) in einer definierten Bevölkerung mit einer definierten Bevölkerungsbezugsgröße im Verlauf eines definierten Zeitraumes.

Für diese Arbeit wurden die rohen Inzidenzraten rIR allgemein für primäre Schilddrüsenmalignome und nach Stratifikation für definierte Merkmalsgruppen (Histologischer Typ, T-Stadium etc.) nach beiden Geschlechtern getrennt nach folgender Formel [42] berechnet:

$$rIR = \frac{\text{Zahl der Neuerkrankungen im definierten Zeitraum}}{\text{Personenjahre unter Risiko}} \times 100.000$$

rIR: Rohe Inzidenzrate

Die rohe Inzidenzrate berücksichtigt nicht den Altersaufbau der untersuchten Population. Der Altersaufbau unterscheidet sich jedoch zwischen einzelnen europäischen Staaten zum Teil erheblich und auch zwischen dem Deutschland der 1970er- und dem Deutschland der 2000er-Jahre. Somit sind rohe Inzidenzraten nicht geeignet, um zwischen zwei verschiedenen strukturierten Populationen oder auch um innerhalb einer Population zwei unterschiedliche Zeitpunkte vergleichen zu können. Zur besseren Vergleichbarkeit war die Berechnung von altersstandardisierten Inzidenzraten notwendig. Im ersten Schritt zu dieser Altersstandardisierung waren Berechnungen der altersspezifischen Inzidenzraten notwendig – wobei die Einteilung der untersuchten Bevölkerung in 5-Jahres-Altersgruppen erfolgte (0-4, 5-9, ..., 80-84, >84). Die Berechnung dieser altersspezifischen Raten ir_i erfolgte nach folgender Formel [42]:

$$ir_i = \frac{\text{Anzahl der in der Altersgruppe } i \text{ neu Erkrankter}}{\text{Personenjahre in der Altersgruppe } i} \times 100.000$$

Der Standardfehler der altersspezifischen Inzidenzraten $SE(ir_i)$ berechnet sich folgendermaßen [42]:

$$SE(ir_i) = \sqrt{\frac{ir_i \times (100.000 - ir_i)}{n_i}}$$

ir_i: Für Altersgruppe i spezifische Inzidenzrate

n_i: Personenjahre in der Altersgruppe i

Bei dem Verfahren der Altersstandardisierung wird die untersuchte Population auf die Altersstruktur einer vorgegebenen „Standardbevölkerung“ umgerechnet, womit die berechneten Inzidenzraten vergleichbarer werden – allerdings sind derart standardisierte Raten ausdrücklich nicht die realen Raten, sondern lediglich zur besseren Vergleichbarkeit fiktive Raten. Die Altersgruppen werden entsprechend ihrer Anteile innerhalb der vorgegebenen Standardbevölkerung gewichtet. Hier wurde die „Alte Europabevölkerung“ (**Tabelle 4**) [1] verwendet, wobei im Gegensatz zur sog. „Neuen Europa-Standard-Bevölkerung“ nicht nach den Geschlechtern unterschieden wird, was auch eine Vergleichbarkeit zwischen den Geschlechtern ermöglicht. Das altersspezifische Gewicht W_i beträgt beispielsweise für die Altersgruppe der 30-34-Jährigen [42]:

$$W_i = \frac{N_i}{\sum N_i} = \frac{7.000}{100.000} = 7\% .$$

Tabelle 4: „Alte Europa-Standard-Bevölkerung“ [1]

Altersgruppen (Alter von... bis... in Jahren)	Personenzahl N_i innerhalb einer Altersgruppe
0-4	8.000
5-9	7.000
10-14	7.000
15-19	7.000
20-24	7.000
25-29	7.000
30-34	7.000
35-39	7.000
40-44	7.000
45-49	7.000
50-54	7.000
55-59	6.000
60-64	5.000
65-69	4.000
70-74	3.000
75-79	2.000
80-84	1.000
85 und älter	1.000
Insgesamt	100.000

Die Altersstandardisierung erfolgte nach der Formel [42]:

$$ASR = \frac{\sum(N_i \times ir_i)}{\sum N_i}$$

ASR: Altersstandardisierte Inzidenzrate

ir_i: Für Altersgruppe i spezifische Inzidenzrate

N_i: Anzahl der Personen in der Standardbevölkerung innerhalb der Altersgruppe i

Die Berechnung des Standardfehlers der ASR erfolgt analog dazu [42]:

$$SE(ASR) = \sqrt{\sum \left(\frac{N_i}{\sum N_i} \right)^2 \times \frac{ir_i \times (100.000 - ir_i)}{n_i}}$$

ir_i: Für Altersgruppe *i* spezifische Inzidenzrate

n_i: Personenjahre in der Altersgruppe *i*

N_i: Anzahl der Personen in der Standardbevölkerung innerhalb der Altersgruppe *i*

Auf Grund der Seltenheit der primären Schilddrüsenmalignome – insbesondere bei Auftrennung nach histologischen Gruppen – erweist sich eine jahresweise Trendanalyse wegen einer großen Spannweite an jährlichen Schwankungen als relativ instabil. Um diese Schwankungen auszugleichen, wird normalerweise ein über mehrere Jahre gleitender Mittelwert (moving average) berechnet und graphisch dargestellt. Zur sicheren Darstellung von Trends mit Hilfe der Glättungstechnik der moving averages sind über mehrere Jahre hinweg auswertbare Diagnosejahre vonnöten. Von besonderem Interesse bei dieser Arbeit war die Trendanalyse bezüglich der histologischen Gruppen. Auf Grund der Qualitätskriterien zur Auswertung von histologiespezifischen Analysen wurden für Ostdeutschland erst die Raten ab 1981 und für das Saarland ab 1991 verwendet (siehe 2.4.). Weiterhin war in Ostdeutschland das Diagnosejahr 1985 nicht histologiespezifisch auswertbar und darüber hinaus mussten für Ostdeutschland (BB, MV, SN) die Diagnosejahre 1990-1995 ebenfalls ausgeschlossen werden. Somit waren diese gewünschten Trendanalysen nicht zeitlich kontinuierlich berechenbar, was die Nutzung der herkömmlichen Glättung mittels gleitender Mittelwerte nicht realisierbar machte. Zur Reduktion des zufälligen Fehlers der Inzidenzratenschätzungen wurden mehrere Kalenderjahre zusammengeschlossen. Die Inzidenzraten wurden initial sowohl für 5-Jahresgruppen als auch für 3-Jahresgruppen berechnet, wobei sich die 3er-Jahresgruppen 1.) immer noch als sehr instabil erwiesen und 2.) gerade bei den histologiespezifischen Auswertungen in Ostdeutschland die zwei ersten erfassbaren Zeiträume 1981-1984 und 1986-1989 aus lediglich vier Kalenderjahren bestehen. Von daher wurden alle Trendanalysen mit einzelnen Ausnahmen in 5-Jahresgruppen berechnet:

- Allgemeiner Trend der primären Schilddrüsenkarzinome in BB, MV und SN ab 1961 bis 2006, mit Ausschluss der Jahre 1990-1995, der letzte Zeitraum 2001-2006 umfasst ausnahmsweise 6 Kalenderjahre.

- Allgemeiner Trend der primären Schilddrüsenkarzinome in SL ab 1971 bis 2006, wobei der letzte Zeitraum ebenfalls 2001-2006 umfasst.
- Histologiespezifischer Trend in BB, MV und SN, aufgeteilt in 1981-84, 1986-89, 1996-2000 und 2001-2006.
- Histologiespezifischer Trend in SL, aufgeteilt in 1991-95, 1996-2000 und 2001-2006.

Zur Darstellung der gegenwärtigen Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome wurden letztendlich die Daten von acht bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Krebsregistern in einem Daten-Pooling zusammengeführt, wobei die einfließenden Diagnosejahre registerspezifisch verschieden waren (siehe 2.4., **Tabellen 3 und 4**). Über das Pooling ist eine Auswertung über eine größere Bevölkerungszahl mit stabileren Ergebnissen möglich.

3. Ergebnisse

3.1. Zeittrends der Inzidenzraten in Ostdeutschland und dem Saarland

3.1.1. Zeitliche Trendbetrachtung der primären Schilddrüsenmalignome ohne histologische Unterteilung

Alle hier angegebenen Inzidenzraten geben die Anzahl der registrierten Fälle gerechnet auf 100.000 Personenjahre des jeweiligen Geschlechts und der jeweiligen Altersgruppe in der jeweils angegebenen Region je Jahr an.

Die allgemeine Inzidenz von primären Schilddrüsenmalignomen ist im untersuchten Zeitraum sowohl in Ostdeutschland (BB, MV, SN) als auch im Saarland angestiegen. Bei Frauen stieg die altersstandardisierte Inzidenzrate in Ostdeutschland ausgehend vom Zeitraum 1961-65 von 1,2 [SE 0,1] auf 6,9 [0,2] im Zeitraum 2001-06, im Saarland ausgehend vom Zeitraum 1971-75 von 2,8 [0,3] auf 6,1 [0,4] im Zeitraum 2001-06. Bei Männern in Ostdeutschland ausgehend vom Zeitraum 1961-65 von 0,7 [0,1] auf 2,9 [0,1] im Zeitraum 2001-06, im Saarland ausgehend vom Zeitraum 1971-75 von 1,2 [0,2] auf 2,4 [0,3] im Zeitraum 2001-06. Im Saarland ist der Zeitraum 1991-95 derjenige mit den höchsten Inzidenzraten: Frauen 7,1 [0,5] und Männer 3,0 [0,3]. In Ostdeutschland stellte sich zwischen dem Zeitraum 1986-89 und dem nächstmöglichen Zeitraum 1996-2000 ein Anstieg der ermittelten altersstandardisierten Inzidenzraten dar: Frauen von 3,6 [0,1] auf 7,3 [0,2] und Männer von 1,6 [0,1] auf 2,8 [0,1]. Auf Grund der unklaren Gesetzeslage nach der Wiedervereinigung brach die Krebsregistrierung in Ostdeutschland zum Teil erheblich ein, sodass die Diagnosejahre 1990 bis 1995 wegen möglicher Unterschätzungen nicht auswertbar sind (siehe 2.4.). Zwischen den beiden letzten ermittelten Zeiträumen 1996-2000 und 2001-06 sind in Ostdeutschland und im Saarland für die Gesamtinzidenz der primären Schilddrüsenmalignome keine relevanten Veränderungen zu erkennen.

Es fallen auch Veränderungen bezüglich des medianen Alters auf. Bei den Frauen in Ostdeutschland sank das mediane Alter von 65,0 Jahren (im Zeitraum 1961-65) bzw. 66,0 Jahren (im Zeitraum 1966-70) auf 56,0 bzw. 55,0 Jahren in den letzten beiden untersuchten Zeiträumen (1996-2000 und 2001-06). Bei den Männern in Ostdeutschland entsprechend von 63,0 und 65,0 auf 58,0 und 57,0 Jahre. Im Vergleich zu Ostdeutschland lag das mediane Alter im Saarland meist etwas niedriger. Auffallend war, dass zu Beginn

der Beobachtungszeiträume der Altersmedian der Frauen in Ostdeutschland und im Saarland höher und zum Ende hin niedriger lag als bei den Männern.

Altersgruppenspezifisch zeigte sich in den Langzeittrends, dass die größten Zuwächse der Inzidenzraten in den Altersgruppen der Unter-30-Jährigen und der 30-49-Jährigen lagen. Weiterhin fiel auf, dass ab dem Jahrhundertwechsel die Inzidenzraten bei den 50-69-jährigen Frauen zunehmend über denjenigen der ältesten Frauen (70+) lagen. Bei den Männern hingegen nahm die Inzidenzrate in der Gruppe der 50-69-Jährigen zwar ebenfalls zu, überstieg jedoch nie die Raten der ältesten Männer (70+). Auffallend waren in beiden Geschlechtern und in beiden Regionen zwischen den letzten beiden untersuchten Zeiträumen 1996-2000 und 2001-06 eine deutliche Abnahme der Inzidenzraten in der Gruppe der Ältesten (70+), eine Stabilität bzw. eine leichte Abnahme der Inzidenz in der Gruppe der 50-69-Jährigen und steigende Inzidenzraten in den beiden jüngsten Altersgruppen.

Details zu der zeitlichen Entwicklung der Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome sind der **Tabelle 5** und der **Abbildung 4** zu entnehmen.

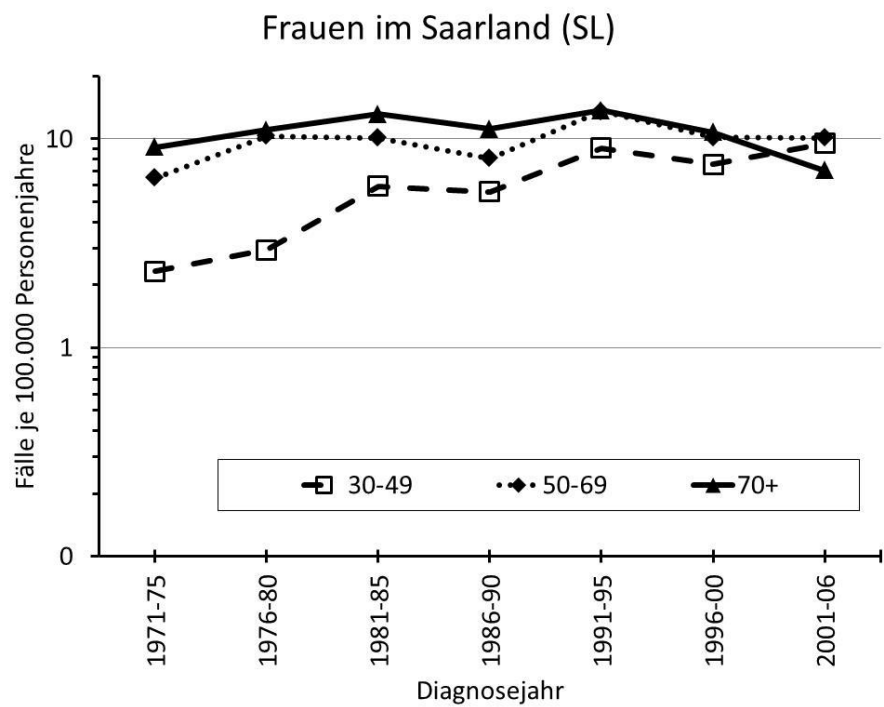
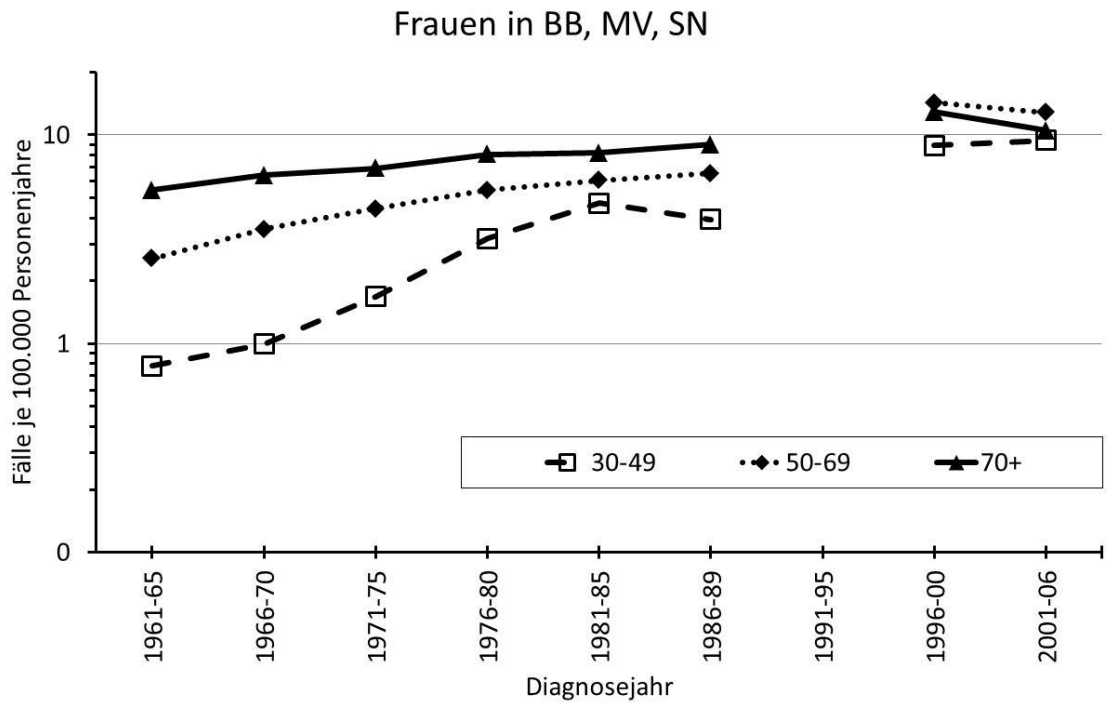
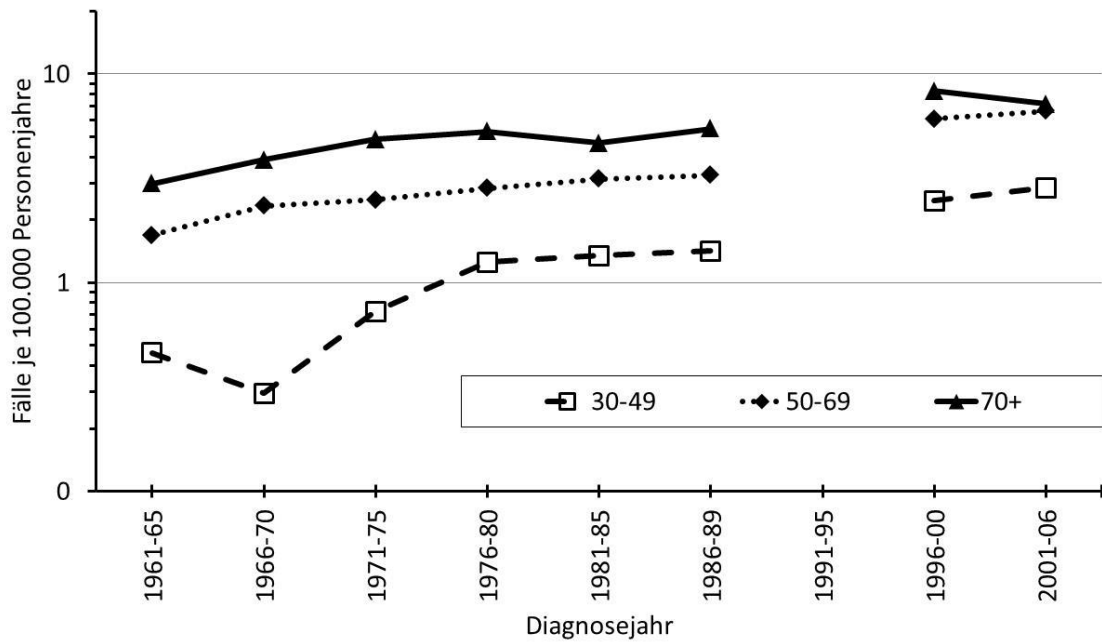
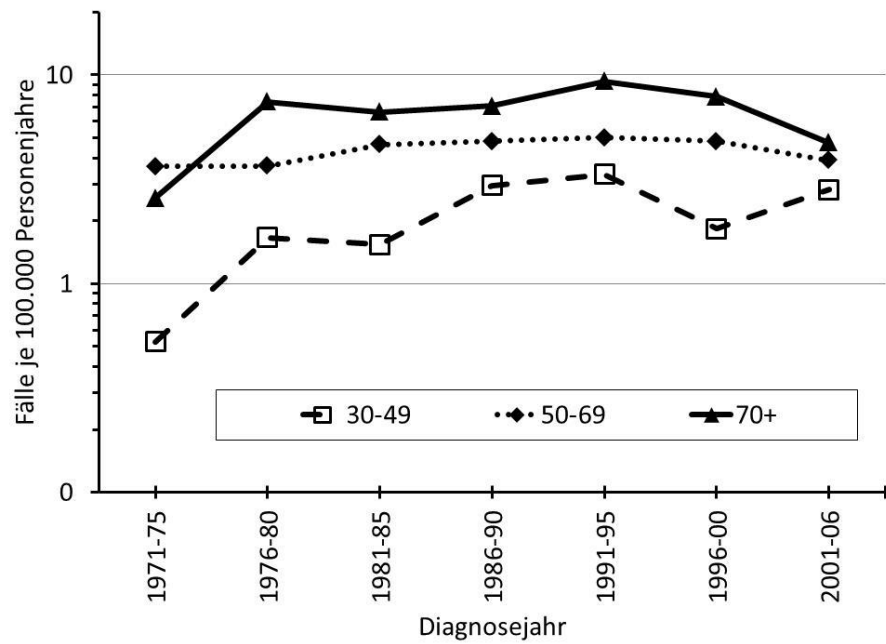


Abbildung 4: Darstellung der altersgruppenspezifischen Zeittrends der primären Schilddrüsenmalignome in Ostdeutschland (BB, MV, SN) sowie im Saarland.

Männer in BB, MV, SN



Männer im Saarland (SL)



[Fortsetzung] Abbildung 4: Darstellung der altersgruppenspezifischen Zeittrends der primären Schilddrüsenmalignome in Ostdeutschland (BB, MV, SN) sowie im Saarland.

Tabelle 5a: Entwicklung der Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome bei **FRAUEN** in Ostdeutschland (BB, MV, SN; 1961-2006) und im Saarland (1971-2006).

Frauen	Fälle	Altersmedian	Rohe Inzidenzrate (SE)	Altersstandardisierte Inzidenzrate (SE)	Unter-30-Jährige Fälle Rate (SE)	30-49-Jährige Fälle Rate (SE)	50-69-Jährige Fälle Rate (SE)	70-Jährige & älter Fälle Rate (SE)
Diagnosejahre								
BB, MV, SN								
1961-1965	417	65,0	1,53 (0,08)	1,22 (0,06)	19 0,18 (0,04)	45 0,78 (0,12)	201 2,56 (0,18)	152 5,45 (0,44)
1966-1970	526	66,0	1,95 (0,09)	1,54 (0,07)	18 0,17 (0,04)	63 1,00 (0,13)	249 3,54 (0,22)	196 6,40 (0,46)
1971-1975	656	65,0	2,46 (0,10)	2,02 (0,08)	33 0,32 (0,06)	112 1,68 (0,16)	280 4,43 (0,26)	231 6,93 (0,46)
1976-1980	869	62,0	3,33 (0,11)	2,86 (0,10)	65 0,62 (0,08)	202 3,18 (0,22)	315 5,45 (0,31)	287 8,07 (0,48)
1981-1985	1043	56,0	4,05 (0,13)	3,64 (0,12)	116 1,13 (0,10)	304 4,71 (0,27)	326 6,06 (0,34)	297 8,21 (0,48)
1986-1989	821	58,0	4,06 (0,14)	3,56 (0,13)	89 1,12 (0,12)	203 3,93 (0,28)	296 6,55 (0,38)	233 8,99 (0,59)
1990-1995								
1996-2000	1971	56,0	8,66 (0,20)	7,32 (0,17)	139 1,96 (0,17)	597 8,93 (0,37)	817 14,28 (0,50)	418 12,86 (0,63)
2001-2006	2228	55,0	8,44 (0,18)	6,94 (0,16)	155 2,08 (0,17)	717 9,43 (0,35)	908 12,83 (0,43)	448 10,52 (0,50)
SL								
1971-1975	90	63,5	3,09 (0,33)	2,75 (0,30)	3 0,25 (0,15)	18 2,32 (0,55)	45 6,50 (0,97)	24 9,15 (1,87)
1976-1980	139	61,0	4,90 (0,42)	4,32 (0,38)	12 1,07 (0,31)	21 2,95 (0,64)	71 10,35 (1,23)	35 11,03 (1,86)
1981-1985	167	61,0	6,02 (0,47)	5,06 (0,41)	10 0,96 (0,30)	42 5,92 (0,91)	67 10,13 (1,24)	48 13,16 (1,90)
1986-1990	151	60,0	5,50 (0,45)	4,60 (0,39)	13 1,36 (0,38)	40 5,59 (0,88)	57 8,08 (1,07)	41 11,19 (1,75)
1991-1995	234	57,5	8,39 (0,55)	7,13 (0,49)	13 1,42 (0,39)	69 9,06 (1,09)	98 13,60 (1,37)	54 13,71 (1,87)
1996-2000	188	56,5	6,77 (0,49)	5,62 (0,43)	10 1,19 (0,38)	63 7,56 (0,95)	69 10,19 (1,23)	46 10,75 (1,59)
2001-2006	230	52,0	7,04 (0,46)	6,09 (0,42)	16 1,71 (0,43)	92 9,54 (1,00)	84 10,13 (1,11)	38 7,07 (1,15)

Die Inzidenzraten sind je 100.000 Personenjahre angegeben. Standardfehler (SE). Saarland (SL). Die Bundesländer Brandenburg (BB), Mecklenburg-Vorpommern (MV) und der Freistaat Sachsen (SN) existieren erst seit 1990, für den Zeitraum bis 1989 wurden die Daten der entsprechenden Regionen aus dem Nationalen Krebsregister (NKR) der ehemaligen DDR genutzt, die Diagnosejahre 1990-1995 mussten ausgeschlossen werden. Altersstandardisierung erfolgte nach alter Europabevölkerung (Parkin DM, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC. 1997.) Weitere Abkürzungen: Standardfehler (SE).

Tabelle 5b: Entwicklung der Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome bei **MÄNNERN** in Ostdeutschland (BB, MV, SN; 1961-2006) und im Saarland (1971-2006).

Männer Diagnosejahre	Fälle	Altersmedian	Rohe Inzidenzrate (SE)		Altersstandardisierte Inzidenzrate (SE)		Unter-30-Jährige Fälle Rate (SE)			30-49-Jährige Fälle Rate (SE)			50-69-Jährige Fälle Rate (SE)			70-Jährige & älter Fälle Rate (SE)		
BB, MV, SN																		
1961-1965	167	63,0	0,74	(0,06)	0,72	(0,06)	4	0,04	(0,02)	20	0,46	(0,10)	92	1,69	(0,18)	51	2,99	(0,42)
1966-1970	204	65,0	0,89	(0,06)	0,88	(0,06)	11	0,10	(0,03)	16	0,29	(0,07)	108	2,33	(0,22)	69	3,89	(0,47)
1971-1975	244	66,0	1,06	(0,07)	1,06	(0,07)	10	0,09	(0,03)	46	0,73	(0,11)	97	2,49	(0,25)	91	4,87	(0,51)
1976-1980	311	62,0	1,36	(0,08)	1,44	(0,09)	29	0,26	(0,05)	80	1,25	(0,14)	101	2,83	(0,28)	101	5,29	(0,53)
1981-1985	323	56,0	1,41	(0,08)	1,54	(0,09)	34	0,31	(0,05)	88	1,34	(0,14)	118	3,14	(0,29)	83	4,68	(0,51)
1986-1989	279	54,0	1,52	(0,09)	1,63	(0,10)	25	0,30	(0,06)	75	1,42	(0,16)	116	3,27	(0,30)	63	5,48	(0,69)
1990-1995																		
1996-2000	660	58,0	3,05	(0,12)	2,79	(0,11)	42	0,54	(0,08)	177	2,47	(0,19)	323	6,10	(0,34)	118	8,28	(0,76)
2001-2006	896	57,0	3,53	(0,12)	2,94	(0,10)	50	0,61	(0,09)	234	2,86	(0,19)	448	6,66	(0,31)	164	7,19	(0,56)
SL																		
1971-1975	28	57,5	1,06	(0,20)	1,21	(0,23)	2	0,16	(0,11)	4	0,53	(0,26)	18	3,65	(0,86)	4	2,57	(1,29)
1976-1980	46	54,5	1,80	(0,27)	1,87	(0,28)	3	0,26	(0,15)	12	1,67	(0,48)	18	3,67	(0,86)	13	7,46	(2,07)
1981-1985	52	55,5	2,08	(0,29)	2,07	(0,29)	5	0,46	(0,20)	11	1,54	(0,46)	24	4,63	(0,95)	12	6,66	(1,92)
1986-1990	68	54,0	2,69	(0,33)	2,63	(0,32)	5	0,49	(0,22)	22	2,95	(0,63)	29	4,82	(0,90)	12	7,09	(2,05)
1991-1995	85	56,0	3,25	(0,35)	3,03	(0,33)	8	0,83	(0,29)	27	3,34	(0,64)	33	5,01	(0,87)	17	9,32	(2,26)
1996-2000	69	57,0	2,64	(0,32)	2,39	(0,29)	5	0,57	(0,25)	16	1,84	(0,46)	31	4,82	(0,86)	17	7,87	(1,91)
2001-2006	85	53,0	2,75	(0,30)	2,44	(0,27)	11	1,12	(0,34)	28	2,82	(0,53)	31	3,89	(0,70)	15	4,74	(1,22)

Die Inzidenzraten sind je 100.000 Personenjahre angegeben. Standardfehler (SE). Saarland (SL). Die Bundesländer Brandenburg (BB), Mecklenburg-Vorpommern (MV) und der Freistaat Sachsen (SN) existieren erst seit 1990, für den Zeitraum bis 1989 wurden die Daten der entsprechenden Regionen aus dem Nationalen Krebsregister (NKR) der ehemaligen DDR genutzt, die Diagnosejahre 1990-1995 mussten ausgeschlossen werden. Altersstandardisierung erfolgte nach alter Europabevölkerung (Parkin DM, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC. 1997.) Weitere Abkürzungen: Standardfehler (SE).

3.1.2. Zeitliche Trends der histologischen Gruppen

Die folgenden Inzidenzraten sind je 100.000 Personenjahre angegeben.

In Ostdeutschland sind die altersstandardisierten Inzidenzraten (ASR) der papillären Schilddrüsenmalignome (PTC) in betrachteten Zeitraum in beiden Geschlechtern angestiegen. So stieg die ASR bei den Frauen von 1,4 [SE 0,1] in den Jahren 1981-84 auf 4,9 [0,1] in den Jahren 2001-06; bei den Männern entsprechend von 0,4 [0,1] auf 1,8 [0,1]. Auffallend war ein Sprung der ASR zwischen den Zeiträumen vor und nach der Deutschen Wiedervereinigung in Ostdeutschland (1986-89 vs. 1996-2000), Details siehe **Tabelle 6**.

Im Saarland konnten histologische Gruppen erst ab dem Jahr 1991 ausgewertet werden. Zwischen den Zeiträumen 1991-95 und 2001-06 sind die altersstandardisierten Raten der PTC in beiden Geschlechtern nur leicht angestiegen: Frauen 4,0 [0,4] vs. 4,5 [0,4]; Männer 1,2 [0,2] vs. 1,6 [0,2].

Bei Betrachtung der drei Altersgruppen 30-49, 50-69 und 70+ (auf Grund des Umfangs hier nicht tabellarisch dargestellt) fiel auf, dass bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen die Verteilung der Inzidenzraten zwischen den Altersgruppen bei beiden Geschlechtern unterschiedlich war:

Bei Betrachtung der Frauen hatte die Gruppe der ältesten Frauen stets (in beiden Regionen und in allen betrachteten Zeiträumen) geringere Inzidenzraten als die anderen beiden Altersgruppen. Die Inzidenzrate der PTC lag in den untersuchten Zeiträumen bei der Gruppe der 30-49-jährigen Frauen meist niedriger als bei der Gruppe der 50-69-jährigen. Lediglich im Zeitraum 1981-84 in Ostdeutschland wiesen die 30-49-jährigen eine höhere Inzidenzrate auf als die 50-69-jährigen (2,3 [0,2] vs. 2,0 [0,2]) ebenso wie im Saarland im Zeitraum 2001-06 (7,8 [0,9] vs. 7,0 [0,9]). Auffallend war v. a. ein deutlicher Zuwachs in der Gruppe der 30-49-jährigen Frauen zwischen den beiden letzten Zeiträumen (1996-2000 vs. 2001-06) in beiden Regionen: In Ostdeutschland 5,9 [0,2] vs. 7,1 [0,3] und im Saarland 5,8 [0,8] vs. 7,8 [0,9].

Auch bei Betrachtung der Männer fiel in beiden Regionen zwischen 1996-2000 und 2001-06 ein deutlicher Zuwachs der Inzidenzrate bei den 30-49-jährigen auf: Ostdeutschland 1,3 [0,1] vs. 2,0 [0,2] und Saarland 1,4 [0,4] vs. 2,5 [0,5]. Insgesamt zeichnete sich bei den Männern eine Verschiebung des Anteils der PTC von der Gruppe der ältesten Männer hin zu den jüngeren Altersgruppen ab: In Ostdeutschland lag die Gruppe der 50-69-jährigen im Zeitraum 1996-2000 mit 2,7 [0,2] erstmals über der zeitgleichen Inzidenzrate der Ältesten (70+) mit 2,3 [0,4]; im Saarland 2001-06 entsprechend 2,1 [0,5]

vs. 1,9 [0,8]. Im Zeitraum 2001-06 war der Unterschied in Ostdeutschland erstmals deutlich zugunsten der 50-69-jährigen Männer verschoben: 4,0 [0,2] (50-69 Jahre) vs. 2,5 [0,3] (70+ Jahre).

Bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen (FTC) konnte eine fallende Tendenz festgestellt werden. Ein erster Blick auf die Zahlen für Ostdeutschland mag dem widersprechen: Die ASR war hier bei Frauen von 1,3 [0,1] im Zeitraum 1986-89 auf 1,9 [0,1] im Zeitraum 1996-00 angestiegen, bei Männern entsprechend von 0,5 [0,1] auf 0,9 [0,1]. Hier darf jedoch nicht der politische Umbruch in Ostdeutschland durch Wiedervereinigungsprozesses 1989/90 vergessen werden, der auch bei anderen Malignomarten zu auffälligen Änderungen in der Krebsregistrierung führte. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür zeigt die Darstellung der Sterblichkeitsrate in Ostdeutschland im online verfügbaren Krebsatlas des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ): In Ostdeutschland steigt die registrierte Sterblichkeitsrate mit der Deutschen Einheit sprunghaft [43]. Die Einflüsse dieses politisch-gesellschaftlichen Systemwechsels ließen sich mit den gegebenen statistischen Methoden nicht ausgleichen. Zusammenfassend kann aber die Aussage getroffen werden: In Ostdeutschland gab es vor der Deutschen Wiedervereinigung einen Abwärtstrend bei den FTC und es gab auch nach der Wiedervereinigung einen Abwärtstrend. Ebenso nahm im Saarland die ASR bei den FTC in beiden Geschlechtern langsam aber kontinuierlich ab.

Bei den medullären Karzinomen (MTC) zeigten die beiden betrachteten Regionen einen unterschiedlichen Verlauf. Während in Ostdeutschland die Inzidenzrate der MTC in beiden Geschlechtern kontinuierlich anstieg, war im Saarland eher ein leichter Abwärtstrend zu erkennen.

Die anaplastischen Karzinome (ATC) waren, ähnlich den MTC, äußerst selten. In beiden betrachteten deutschen Gebieten konnten in beiden Geschlechtern für ATC abnehmende altersstandardisierte Inzidenzraten ermittelt werden.

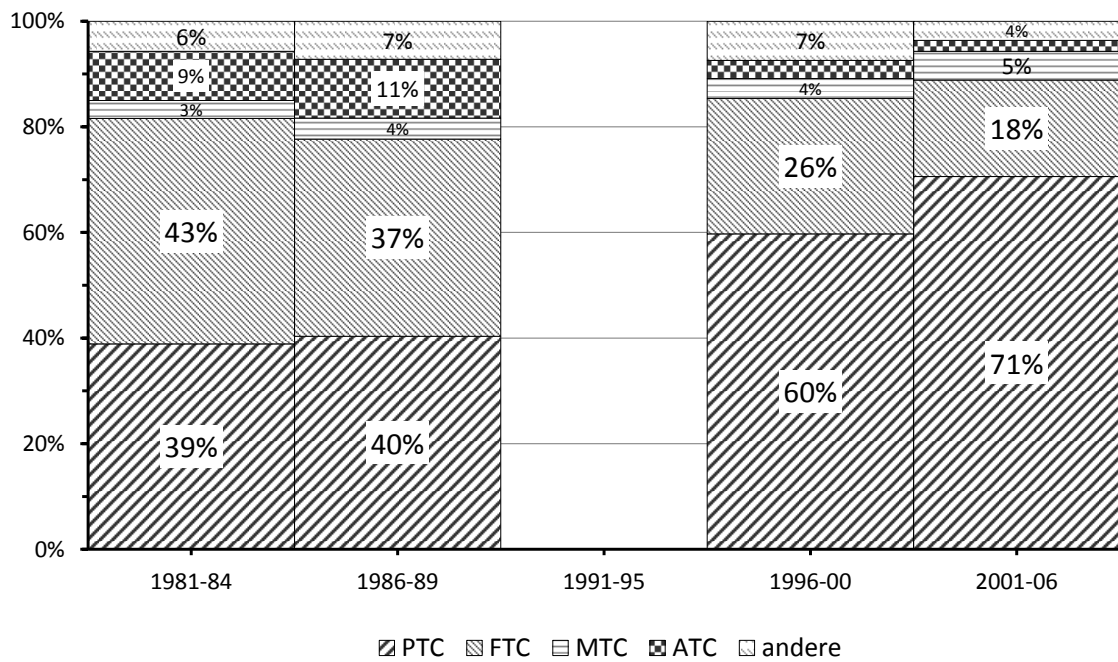
Details zu den Inzidenzraten der vier aufgezählten histologischen Gruppen können **Tabelle 6** entnommen werden. Andere histologische Gruppen, zum Beispiel Sarkome der Schilddrüse, sind zu selten um Trends angeben zu können.

Abbildung 5 stellt die Anteile von PTC, FTC, MTC und ATC im zeitlichen Verlauf dar. Daraus wird ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der FTC an allen primären Schilddrüsenmalignomen erkenntlich. Umgedreht steigt kontinuierlich der Anteil der PTC. Betrachtet man PTC und FTC als gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC)

zusammen, so zeigt sich, dass der Anteil der DTC zunimmt, sowie dass der Anteil der DTC bei Frauen kontinuierlich über dem bei Männern liegt.

Die gelieferten Rohdaten der einzelnen Krebsregister enthielten keine direkte Information über die Größe des Durchmessers der registrierten Befunde. Aus diesem Grund konnten die Trends der PTC und FTC für Ostdeutschland und das Saarland nicht nach der Durchmessergröße (wie es andere Autoren taten [12, 13]), sondern nur bezüglich der T-Stadien analysiert. Aufgrund der Änderungen zwischen den einzelnen Versionen der TNM-Klassifikation (siehe **Tabelle 1**) [37-39] war eine solche Trendangabe nur bei gemeinsamer Betrachtung von T1 und T2 bzw. T3 und T4 möglich – Bestandteil der Gruppe T1-&-T2 sind Tumoren bis 40 mm ohne Kapselinfiltration, T3-&-T4 schließen Tumoren mit einer Größe über 40 mm und/oder einer Kapselinfiltration ein. Somit zählte auch ein mikropapilläres Karzinom (m-PTC) mit Kapselinfiltration zur Gruppe T3-&-T4. Im Saarland sind diese Trends ab 1991 darstellbar, in Ostdeutschland ab 1996. Aus **Tabelle 6** geht hervor, dass in beiden Regionen bei Frauen und bei Männern sowohl bei PTC mit T1-&-T2 wie auch PTC mit T3-&-T4 eine leichte Zunahme der Inzidenzrate wahrgenommen werden konnte. Gleichzeitig sank die Rate an unbekanntem T-Stadien. Bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen zeigte sich sowohl in den Stadien T1-&-T2 wie auch T3-&-T4 eine leichte Abnahme der Inzidenz. Stärker noch nahm bei den FTC die Rate an unbekanntem T-Stadien (Tx) ab.

Frauen in BB, MV, SN



Frauen im Saarland (SL)

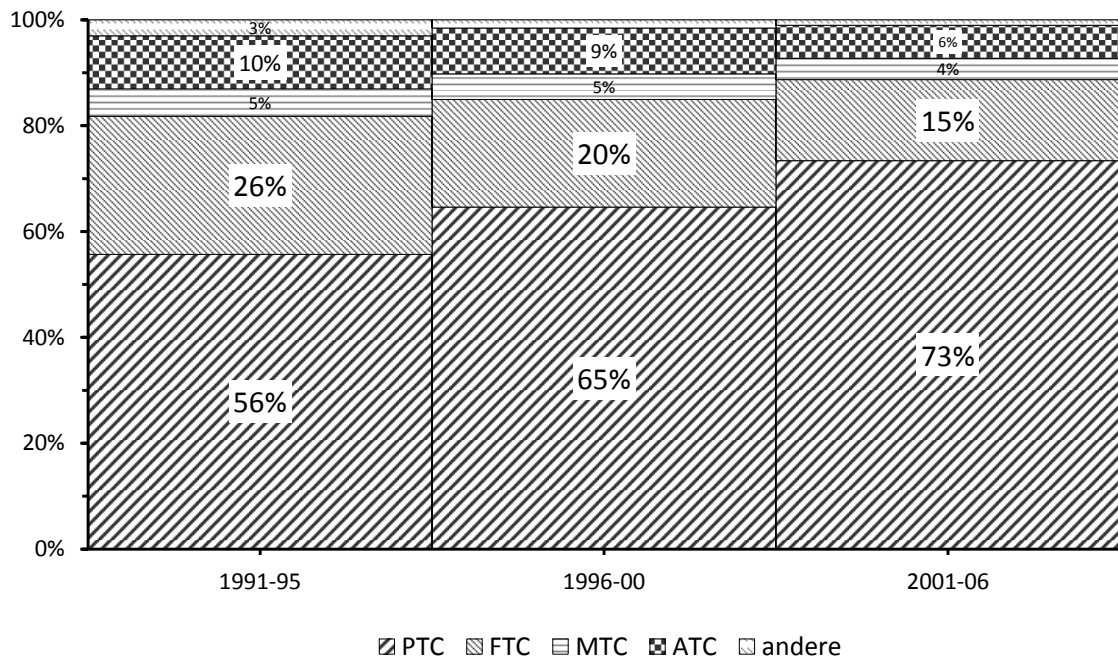
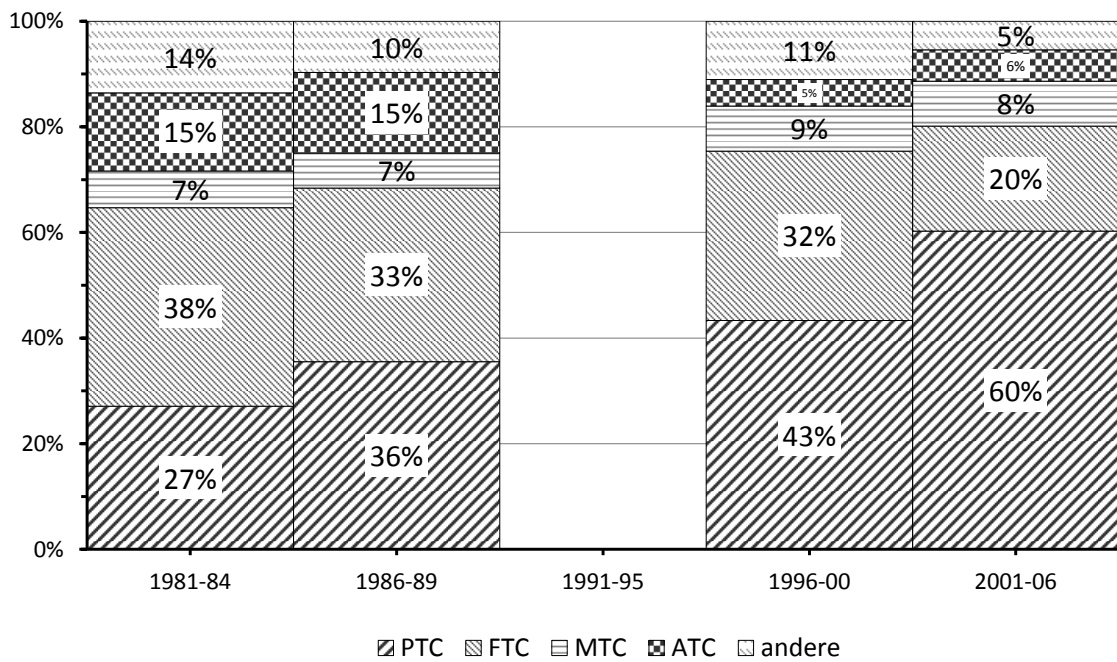
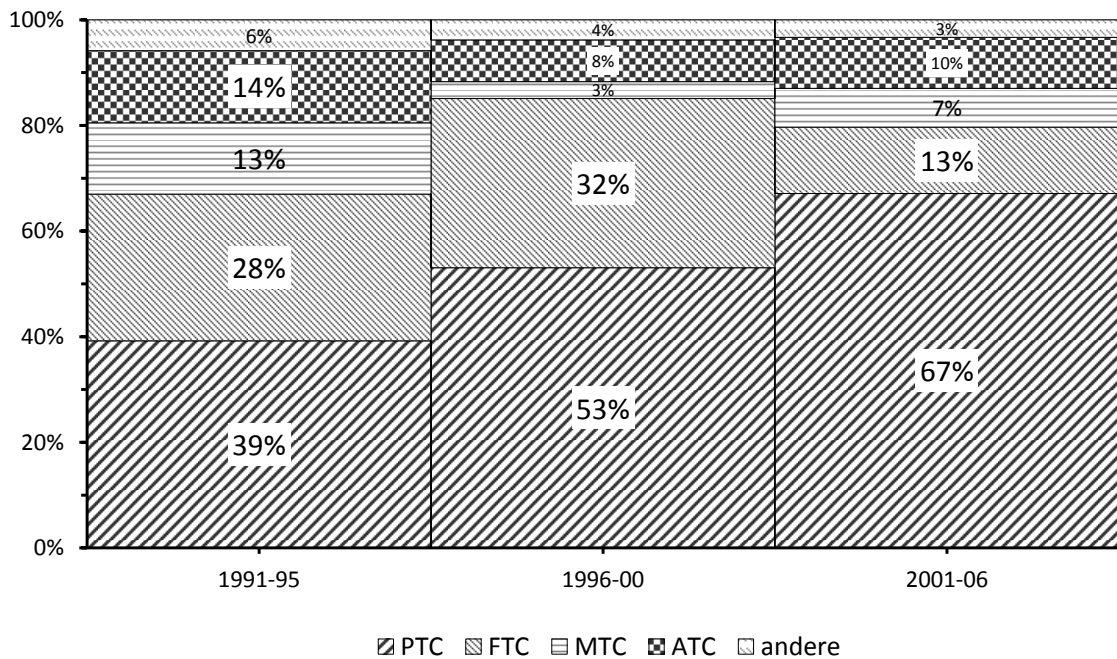


Abbildung 5: Anteile der altersstandardisierten Inzidenzraten der histologischen Gruppen der primären Schilddrüsenmalignome in Ostdeutschland (BB, MV, SN) 1981-2006 sowie im Saarland 1991-2006. Altersstandardisierung nach alter Europabevölkerung (Parkin DM, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC. 1997.)

Männer in BB, MV, SN



Männer im Saarland (SL)



[Fortsetzung] Abbildung 5: Anteile altersstandardisierter Inzidenzraten histologischer Gruppen primärer Schilddrüsenmalignome in Ostdeutschland (BB, MV, SN) 1981-2006 sowie im Saarland 1991-2006. Altersstandardisierung nach alter Europabevölkerung (Parkin DM, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC. 1997.)

Tabelle 6: Entwicklung der histologie- & T-Stadien-spezifischen Inzidenzraten primärer Schilddrüsenmalignome in Ostdeutschland (BB, MV, SN; 1981-2006) und im Saarland (1991-2006).

Histo- logie	Diag- nose- jahre	BB, MV, SN				Saarland (SL)			
		Frauen		Männer		Frauen		Männer	
		Fälle	ASR (SE)	Fälle	ASR (SE)	Fälle	ASR (SE)	Fälle	ASR (SE)
PTC	1981-84	297	1,42 (0,09)	72	0,42 (0,05)				
	1986-89	303	1,44 (0,09)	104	0,58 (0,06)				
	1991-95					121	3,97 (0,37)	34	1,19 (0,21)
	1996-00	1117	4,38 (0,14)	290	1,21 (0,07)	114	3,63 (0,35)	36	1,27 (0,22)
	2001-06	1496	4,90 (0,13)	526	1,77 (0,08)	159	4,47 (0,37)	56	1,64 (0,22)
T1&T2	1991-95					54	1,83 (0,26)	15	0,51 (0,13)
	1996-00	864	3,47 (0,12)	203	0,84 (0,06)	75	2,52 (0,30)	22	0,75 (0,16)
	2001-06	1165	3,86 (0,12)	367	1,22 (0,07)	106	3,04 (0,30)	29	0,87 (0,17)
T3&T4	1991-95					19	0,56 (0,14)	7	0,25 (0,10)
	1996-00	209	0,75 (0,05)	67	0,29 (0,04)	25	0,65 (0,14)	7	0,29 (0,11)
	2001-06	259	0,79 (0,05)	126	0,43 (0,04)	38	1,05 (0,18)	19	0,54 (0,13)
Tx	1991-95					48	1,58 (0,24)	12	0,43 (0,13)
	1996-00	44	0,16 (0,03)	20	0,09 (0,02)	14	0,46 (0,13)	7	0,24 (0,09)
	2001-06	72	0,25 (0,03)	33	0,12 (0,02)	15	0,38 (0,11)	8	0,23 (0,08)
FTC	1981-84	347	1,55 (0,09)	97	0,58 (0,06)				
	1986-89	294	1,33 (0,08)	93	0,54 (0,06)				
	1991-95					61	1,86 (0,25)	23	0,84 (0,18)
	1996-00	503	1,88 (0,09)	213	0,89 (0,06)	41	1,14 (0,19)	22	0,77 (0,17)
	2001-06	413	1,27 (0,07)	181	0,59 (0,04)	41	0,93 (0,16)	11	0,31 (0,10)
T1&T2	1991-95					24	0,79 (0,17)	6	0,20 (0,08)
	1996-00	291	1,16 (0,07)	101	0,43 (0,04)	18	0,58 (0,14)	8	0,30 (0,11)
	2001-06	269	0,88 (0,06)	86	0,29 (0,03)	18	0,47 (0,11)	5	0,15 (0,07)
T3&T4	1991-95					18	0,50 (0,12)	9	0,32 (0,11)
	1996-00	164	0,56 (0,05)	94	0,39 (0,04)	17	0,42 (0,11)	13	0,43 (0,12)
	2001-06	120	0,32 (0,03)	79	0,25 (0,03)	14	0,32 (0,09)	5	0,14 (0,06)
Tx	1991-95					19	0,57 (0,13)	8	0,33 (0,12)
	1996-00	48	0,16 (0,02)	18	0,08 (0,02)	6	0,15 (0,06)	1	0,03 (0,03)
	2001-06	24	0,07 (0,02)	16	0,05 (0,01)	9	0,15 (0,06)	1	0,02 (0,02)
MTC	1981-84	25	0,12 (0,03)	18	0,11 (0,03)				
	1986-89	34	0,14 (0,03)	18	0,11 (0,03)				
	1991-95					12	0,37 (0,11)	12	0,41 (0,12)
	1996-00	72	0,28 (0,03)	56	0,24 (0,03)	7	0,27 (0,11)	2	0,08 (0,06)
	2001-06	126	0,38 (0,04)	76	0,25 (0,03)	8	0,24 (0,09)	6	0,18 (0,07)
ATC	1981-84	98	0,34 (0,04)	39	0,23 (0,04)				
	1986-89	116	0,40 (0,04)	38	0,25 (0,04)				
	1991-95					30	0,71 (0,14)	12	0,42 (0,12)
	1996-00	91	0,25 (0,03)	33	0,14 (0,03)	21	0,49 (0,12)	6	0,19 (0,08)
	2001-06	75	0,14 (0,02)	58	0,18 (0,02)	17	0,38 (0,10)	9	0,24 (0,08)

Papilläre (PTC), Follikuläre (FTC), Medulläre (MTC) und Anaplastische Schilddrüsenkarzinome (ATC). T-Stadien entsprechend TNM-Version 6. Altersstandardisierte Raten (ASR) nach der Alten Europa-Standard-Bevölkerung, angegeben je 100.000 Personenjahre. Standardfehler (SE). Für die Gebiete der Bundesländer Brandenburg (BB), Mecklenburg-Vorpommern (MV) und des Freistaates Sachsen (SN) mussten die Diagnosejahre 1985 und 1990-1995 ausgeschlossen werden.

3.2. Gegenwärtige Inzidenzraten in Deutschland

Zur Darstellung der gegenwärtigen Inzidenz der primären Schilddrüsenmalignome in Deutschland wurde aus den Daten mehrerer bevölkerungsbasierender deutscher Krebsregister ein zentraler Daten-Pool erstellt (siehe 2.4.). Eine Übersicht zu den in das Pooling einfließenden Daten liefert die **Tabelle 3**.

Die Ergebnisse des Poolings werden in **Tabelle 8** nach Geschlecht, histologischer Gruppe, Altersgruppe sowie T-Stadium differenziert dargestellt. Die prozentualen Angaben stellen den Anteil eines T-Stadiums an allen Patienten mit gleichem Geschlecht, gleicher histologischer Gruppe und gleicher Altersgruppe dar.

Das mediane Alter aller Frauen mit Schilddrüsenkrebs lag mit 54,0 Jahren unter demjenigen der Männer mit 57,0 Jahren – der Altersmedian von T2-Tumoren (>20 bis 40 mm, innerhalb der Kapselgrenzen) lag niedriger als bei den anderen T-Stadien. T3 und T4 hatten im Allgemeinen einen höher liegenden Altersmedian als T1 und T2. Frauen mit PTC hatten ein medianes Alter von 50,0 Jahren, demgegenüber die Männer 52,0 Jahre. Bei den FTC lag das mediane Alter der Frauen bei 58,0 Jahren und bei den Männern bei 57,0 Jahren – und somit höher als bei PTC. Weiterhin fiel auf, dass Frauen mit FTC in den T-Stadien 1 und 2 einen geringeren Altersmedian als die Männer aufwiesen, während die Frauen mit T3 und T4 einen höheren Altersmedian als die Männer hatten. Diese prognostisch ungünstigeren FTC wurden bei Männern demnach etwas früher diagnostiziert als bei Frauen. Auch bei den prognostisch sehr ungünstigen ATC lag der Altersmedian bei Männern niedriger als bei Frauen.

Die Anteile der vier betrachteten histologischen Gruppen an allen insgesamt registrierten primären Schilddrüsenmalignomen werden hier nach zwei verschiedenen Rechenmodellen vorgestellt. Zum einen wird der Anteil der histologischen Gruppen nach der konventionellen Art anhand der jeweiligen Fallzahlen in Bezug auf die Gesamtzahl aller Fälle mit primären Schilddrüsenmalignomen angegeben. Des Weiteren erfolgt, zur besseren internationalen Vergleichbarkeit, eine altersstandardisierte Angabe der Histologie-Anteile: Hier wird die altersstandardisierte Inzidenz (ASR) der jeweiligen histologischen Gruppe in Bezug auf die Gesamt-ASR aller primären Schilddrüsenmalignome angegeben. Die zugrunde liegende Fallzahlen und ASR finden sich in der **Tabelle 8** wieder.

- Im Pooling ergaben sich bei den Frauen nach absoluten Fallzahlen für PTC 68,9%, FTC 15,6%, MTC 4,2% und ATC 3,2%;

- nach Altersstandardisierung ergaben sich bei Frauen PTC 73,5%, FTC 14,9%, MTC 4,2% und ATC 2,1%.
- Bei den Männern lagen die Anteile nach Fallzahlen bei PTC 59,6%, FTC 17,5%, MTC 7,0% und ATC 6,0%
- und altersstandardisiert entsprechend bei PTC 61,0%, FTC 17,3%, MTC 7,0% sowie ATC 5,4%.

In **Abbildung 6** sind die Anteile der T-Stadien anhand der absoluten Fallzahlen innerhalb der jeweiligen histologischen Gruppen dargestellt. Die zugrunde liegenden Zahlen sind auch in **Tabelle 8** wiederzufinden. 63,2% aller PTC bei Frauen waren dem Stadium T1 zugeordnet, bei Männern 54,3%. Bei den FTC waren bei den Frauen 28,9% und bei den Männern 19,1% im T-Stadium 1. Bei den MTC entsprechend 44,6% und 31,9%. Eine weitere Aufschlüsselung nach T1a (bis zu 1 cm) und T1b (>1 bis 2 cm) war auf Grund unterschiedlicher Datenqualität nicht möglich. In **Tabelle 8** sind die Anteile weiterhin noch nach Altersgruppen unterteilt. In der Altersgruppe der 0-29-Jährigen war die Vollständigkeit der Daten bezüglich der Histologie zu unsicher, sodass auf eine weitere Auswertung dieser Altersgruppe verzichtete. Grob zusammenfassend gilt für die in dieser vorliegenden Arbeit vorstellten Daten: In höheren Altersgruppen nahmen die Anteile der prognostisch ungünstigeren T-Stadien 3 und 4 gegenüber T1 und T2 zu, bei Männern lagen die Anteile der prognostisch ungünstigeren Tumorbefunde meist etwas höher als bei Frauen.

Das Verhältnis der altersstandardisierten Inzidenzraten von Frauen zu Männern (F:M) unterschied sich stark nach der histologischen Gruppe. Bei allen Schilddrüsenmalignomen zusammen betrug die Ratio 2,4:1 (F:M). In der Gruppe der gut-differenzierten Karzinome: PTC 2,9 und FTC 2,1. Bei den MTC 1,5. Und bei den prognostisch ungünstigen ATC 0,9. Die zugrunde liegenden Zahlen sind in **Tabelle 8** ersichtlich.

Abbildung 7a zeigt die histologie- und altersspezifischen Inzidenzraten, die Daten beruhen auf dem Poolingzeitraum 2000-2006. PTC hatten ihren Gipfel in der Altersgruppe der 55- bis 59-Jährigen. Nach diesem Gipfel fiel die Inzidenz mit zunehmendem Alter wieder ab. Die Inzidenzraten der FTC stiegen mit zunehmendem Alter bedeutend langsamer als bei den PTC an. Der Altersgipfel der FTC lag in der Gruppe der 70- bis 74-Jährigen. Die äußerst seltenen MTC waren relativ breit über die Altersgruppen verteilt und erreichten ihren Altersgipfel bei den 65- bis 69-Jährigen. ATC zeigten sich deutlich als ein Tumor des höheren Alters. **Abbildung 7b** zeigt die altersspezifischen Inzidenzraten der

PTC in Abhängigkeit vom T-Stadium, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit die beiden Stadien T3 und T4 zusammengefasst sind. Die Daten beruhen auf Zahlen des Poolingzeitraums 2003-2005. Der Altersgipfel der PTC im Stadium T2 war in beiden Geschlechtern früher als in den anderen Tumorstadien. Bei Frauen lag der Altersgipfel der T2-PTC in der Gruppe der 35-39-Jährigen und bei Männern bei den 50-54-Jährigen. Der Altersgipfel der kleineren T1-PTC lag bei Frauen wie Männern bei 55 bis 59 Jahren.

Im Poolingzeitraum 2000-2006 lag bei 40,7% aller Frauen mit T1- oder T2-PTC keine Angabe zur Infiltration von regionären Lymphknoten (N) vor, bei entsprechenden FTC lag zu 38,3% keine N-Angaben vor. Angaben zum Vorhandensein von Fernmetastasen (M) fehlten entsprechend zu 48,6% bzw. 44,4%. Auf Grund dieser großen Zahl an Unbekannten wären weitere Interpretationen dieser Daten fahrlässig – einen groben Überblick zum erhobenen N- und M-Status, abhängig nach Histologie und T-Stadium, zeigt **Tabelle 7**.

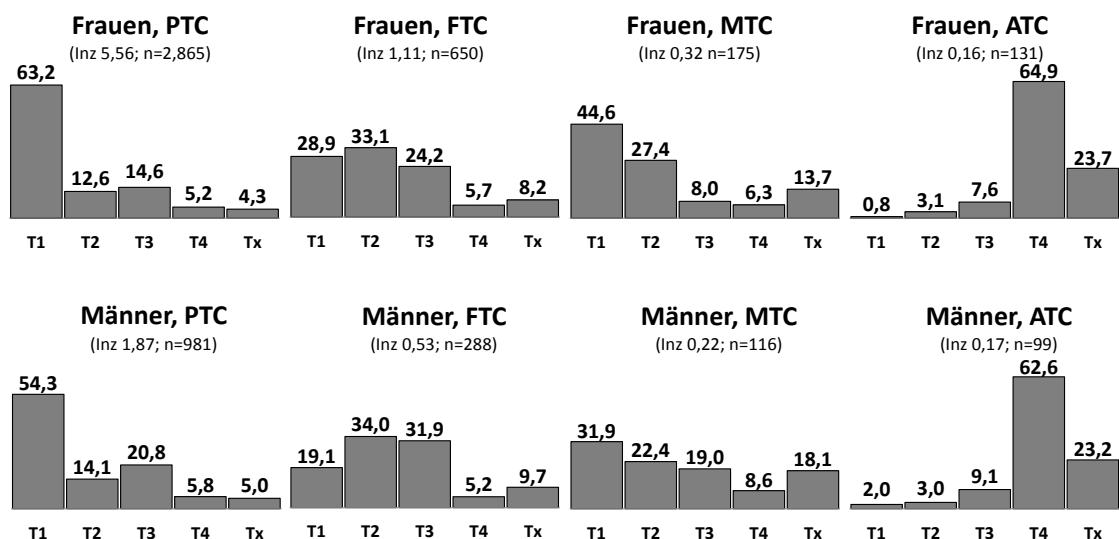


Abbildung 6: Prozentuale Anteile der T-Stadien einzelner histologischer Gruppen von Schilddrüsenkarzinomen nach absoluten Fallzahlen. Gepoolte Daten für Deutschland (2003-2005).

Zugrunde liegende Daten: Bayern (BY), Brandenburg (BB), Bremen (HB), ehemaliger niedersächsischer Regierungsbezirk Braunschweig (NI-BS), Mecklenburg-Vorpommern (MV), Rheinland-Pfalz (RP), Saarland (SL), Sachsen (SN), Schleswig-Holstein (SH); alle 2003-2005. Anzahl der Fälle (n). Inzidenzrate (Inz) je 100.000 Einwohner. Papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre (MTC), anaplastische (ATC) Schilddrüsenkarzinome.

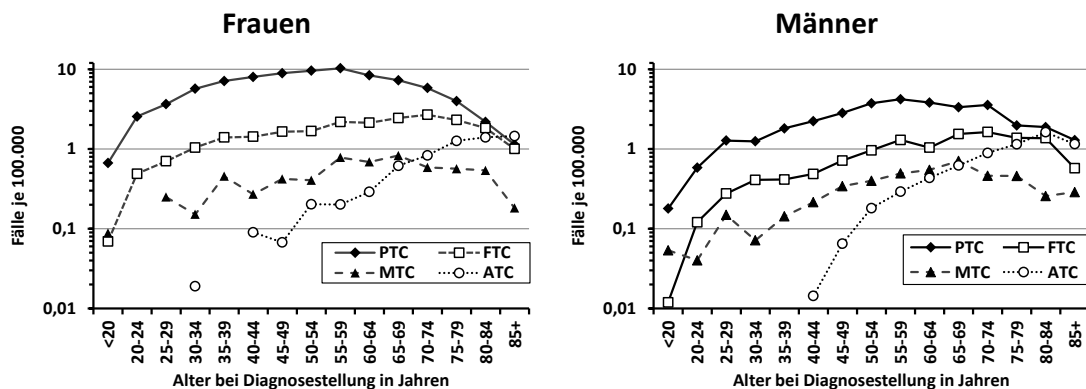


Abbildung 7a: Altersspezifische Inzidenzraten der histologischen Gruppen primärer Schilddrüsenmalignome in Deutschland, 2000-2006. Daten: BY 2002-05, BB 2000-06, HB 2001-06, NI-BS 2002-06, MV 2000-06, NW-MS 2001-03, RP 2000-05, SL 2000-06, SN 2000-06, SH 2001-05. Papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre (MTC), anaplastische (ATC) Schilddrüsenkarzinome.

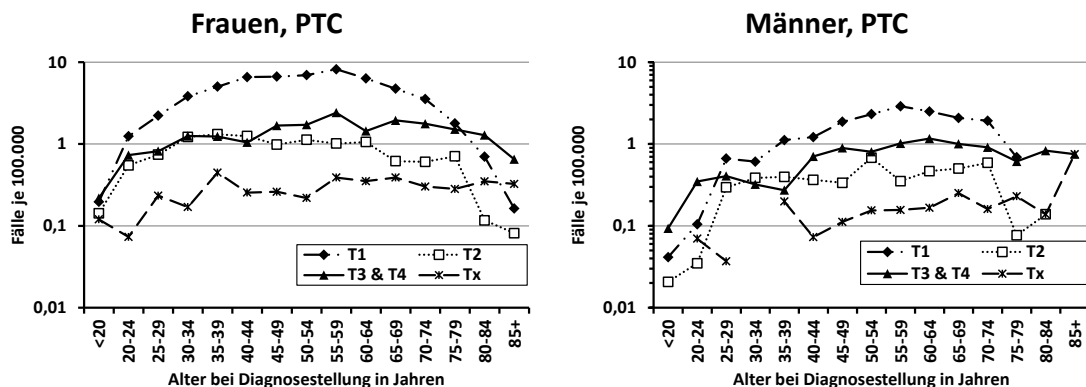


Abbildung 7b: Altersspezifische Inzidenzraten der T-Stadien der papillären Schilddrüsenkarzinome in Deutschland, 2003-2005. Daten: BY, BB, HB, NI-BS, MV, RP, SL, SN, SH, alle 2003-2005.

Tabelle 7: Im Pooling über acht bevölkerungsbasierende deutsche Krebsregister (2000-2006) verfügbare Daten bezüglich regionärer Lymphknotenmetastasen (N1) und Fernmetastasen (M1) bei Schilddrüsenkarzinomen, aufgetrennt nach histologischer Gruppe und T-Stadium. Angaben in Prozent, bezogen auf die jeweilige Gruppe (Pathohistologie und T-Stadium).

Histologische Gruppe und T-Stadium		Frauen				Männer			
		N1	Nx	M1	Mx	N1	Nx	M1	Mx
PTC	T1&2	8,5	40,7	0,8	48,6	12,9	37,2	1,2	47,1
PTC	T3&4	36,4	24,7	4,8	47,2	42,9	22,1	7,8	45,2
FTC	T1&2	2,4	38,3	4,7	44,4	4,2	36,7	4,8	42,6
FTC	T3&4	15,1	34,3	15,4	40,1	18,2	33,6	16,4	40,7
MTC	T1&2	26,3	20,3	3,8	45,3	39,5	22,6	4,8	42,7
MTC	T3&4	66,0	23,4	10,6	55,3	72,9	10,2	18,6	35,6

Abkürzungen: Papilläre (PTC), follikuläre (FTC), medulläre (MTC) Schilddrüsenkarzinome. Keine Information bezüglich regionärer Lymphknoteninfiltrationen gegeben (Nx). Keine Information bezüglich Fernmetastasen gegeben (Mx).

Tabelle 8a: Gepoolte Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome und der histologischen Gruppen **für Frauen** in Deutschland. Sarkome: Diagnosejahre 2000-06, alle anderen: Diagnosejahre 2003-05. Separiert nach T-Stadien entsprechend TNM-Version 6. Inzidenzraten je 100.000 Personennjahre.

Frauen	Medianes Alter	Rohe Inzidenzrate (SE)	Altersstandardisierte Rate (SE)	Fälle %	30- bis 49-Jährige			50- bis 69-Jährige			70-Jahre & älter		
					Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%
Alle C73²⁾	54,0	8,674 (0,135)	7,423 (0,120)	4158 100,0	10,303 (0,270)	1455 100,0	13,302 (0,333)	1592 100,0	10,908 (0,384)	805 100,0			
T1	50,0	4,370 (0,095)	4,001 (0,090)	2095 50,4	6,352 (0,212)	897 61,6	7,486 (0,250)	896 56,3	2,304 (0,177)	170 21,1			
T2	48,0	1,339 (0,053)	1,227 (0,050)	642 15,4	1,855 (0,115)	262 18,0	1,964 (0,128)	235 14,8	0,962 (0,114)	71 8,8			
T3	57,0	1,262 (0,051)	1,062 (0,045)	605 14,6	1,154 (0,090)	163 11,2	2,097 (0,132)	251 15,8	1,856 (0,159)	137 17,0			
T4	68,0	0,624 (0,036)	0,449 (0,028)	299 7,2	0,446 (0,056)	63 4,3	0,710 (0,077)	85 5,3	1,829 (0,157)	135 16,8			
Tx	73,0	1,079 (0,047)	0,683 (0,033)	517 12,4	0,496 (0,059)	70 4,8	1,044 (0,093)	125 7,9	3,957 (0,232)	292 36,3			
Papilläre²⁾	50,0	5,977 (0,112)	5,456 (0,105)	2865 100,0	8,391 (0,244)	1185 100,0	9,625 (0,284)	1152 100,0	3,957 (0,232)	292 100,0			
T1	50,0	3,778 (0,089)	3,472 (0,083)	1811 63,2	5,608 (0,199)	792 66,8	6,484 (0,233)	776 67,4	1,816 (0,157)	134 45,9			
T2	44,0	0,755 (0,040)	0,711 (0,038)	362 12,6	1,197 (0,092)	169 14,3	0,953 (0,089)	114 9,9	0,434 (0,077)	32 11,0			
T3	53,0	0,874 (0,043)	0,784 (0,040)	419 14,6	0,928 (0,081)	131 11,1	1,512 (0,112)	181 15,7	0,827 (0,106)	61 20,9			
T4	56,0	0,313 (0,026)	0,262 (0,023)	150 5,2	0,368 (0,051)	52 4,4	0,343 (0,054)	41 3,6	0,569 (0,088)	42 14,4			
Tx	51,0	0,257 (0,023)	0,226 (0,022)	123 4,3	0,290 (0,045)	41 3,5	0,334 (0,053)	40 3,5	0,312 (0,065)	23 7,9			
Follikuläre²⁾	58,0	1,356 (0,053)	1,108 (0,046)	650 100,0	1,395 (0,099)	197 100,0	2,064 (0,131)	247 100,0	2,182 (0,172)	161 100,0			
T1	49,0	0,392 (0,029)	0,353 (0,026)	188 28,9	0,581 (0,064)	82 41,6	0,585 (0,070)	70 28,3	0,298 (0,064)	22 13,7			
T2	52,0	0,449 (0,031)	0,395 (0,028)	215 33,1	0,545 (0,062)	77 39,1	0,744 (0,079)	89 36,0	0,407 (0,074)	30 18,6			
T3	66,0	0,328 (0,026)	0,235 (0,020)	157 24,2	0,177 (0,035)	25 12,7	0,501 (0,065)	60 24,3	0,867 (0,108)	64 39,8			
T4	70,0	0,077 (0,013)	0,049 (0,009)	37 5,7	0,021 (0,012)	3 1,5	0,117 (0,031)	14 5,7	0,271 (0,061)	20 12,4			
Tx	69,0	0,111 (0,015)	0,077 (0,011)	53 8,2	0,071 (0,022)	10 5,1	0,117 (0,031)	14 5,7	0,339 (0,068)	25 15,5			
Medulläre²⁾	58,0	0,365 (0,028)	0,317 (0,025)	175 100,0	0,319 (0,048)	45 100,0	0,710 (0,077)	85 100,0	0,379 (0,072)	28 100,0			
T1	57,5	0,163 (0,018)	0,143 (0,017)	78 44,6	0,127 (0,030)	18 40,0	0,334 (0,053)	40 47,1	0,163 (0,047)	12 42,9			
T2	57,5	0,100 (0,014)	0,088 (0,013)	48 27,4	0,085 (0,025)	12 26,7	0,209 (0,042)	25 29,4	0,081 (0,033)	6 21,4			
T3	62,5	0,029 (0,008)	0,022 (0,006)	14 8,0	0,035 (0,016)	5 11,1	0,042 (0,019)	5 5,9	0,054 (0,027)	4 14,3			
T4	59,0	0,023 (0,007)	0,019 (0,006)	11 6,3	0,021 (0,012)	3 6,7	0,042 (0,019)	5 5,9	0,027 (0,019)	2 7,1			
Tx	59,0	0,050 (0,010)	0,044 (0,010)	24 13,7	0,050 (0,019)	7 15,6	0,084 (0,026)	10 11,8	0,054 (0,027)	4 14,3			

Frauen	Medianes Alter	Rohe Inzidenzrate (SE)	Altersstandardisierte Rate (SE)	Fälle		30- bis 49-Jährige			50- bis 69-Jährige			70-Jahre & älter		
				Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%
Anaplastische²⁾	75,0	0,273 (0,024)	0,155 (0,015)	131	100,0	0,050 (0,019)	7	100,0	0,301 (0,050)	36	100,0	1,192 (0,127)	88	100,0
T1	66,0	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	1	0,8	0,000 (0,000)	0	0,0	0,008 (0,008)	1	2,8	0,000 (0,000)	0	0,0
T2	57,0	0,008 (0,004)	0,007 (0,003)	4	3,1	0,007 (0,007)	1	14,3	0,017 (0,012)	2	5,6	0,014 (0,014)	1	1,1
T3	75,5	0,021 (0,007)	0,011 (0,004)	10	7,6	0,000 (0,000)	0	0,0	0,017 (0,012)	2	5,6	0,108 (0,038)	8	9,1
T4	74,0	0,177 (0,019)	0,103 (0,012)	85	64,9	0,035 (0,016)	5	71,4	0,192 (0,040)	23	63,9	0,772 (0,102)	57	64,8
Tx	78,0	0,065 (0,012)	0,033 (0,006)	31	23,7	0,007 (0,007)	1	14,3	0,067 (0,024)	8	22,2	0,298 (0,064)	22	25,0
Sarkome¹⁾	70,5	0,026 (0,005)	0,017 (0,004)	24	100,0	0,004 (0,004)	1	100,0	0,044 (0,014)	10	100,0	0,085 (0,025)	12	100,0
T1+T2	76,5	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	2	8,3	0,000 (0,000)	0	0,0	0,000 (0,000)	0	0,0	0,014 (0,010)	2	16,7
T3+T4	60,0	0,004 (0,002)	0,004 (0,002)	4	16,7	0,004 (0,004)	1	100,0	0,009 (0,006)	2	20,0	0,007 (0,007)	1	8,3
Tx	70,5	0,020 (0,005)	0,013 (0,003)	18	75,0	0,000 (0,000)	0	0,0	0,035 (0,012)	8	80,0	0,064 (0,021)	9	75,0

Die Versionen 5 (bis 2001) und 6 (ab 2002) der TNM-Klassifikation setzen zum Teil verschiedene Kriterien für die Vergabe der T-Stadien an, sodass eine separate Betrachtung der einzelnen T-Stadien über beide TNM-Versionen hinweg nicht möglich war.

1) Die Sarkome wurden hier auf Grund ihrer Seltenheit über den Zeitraum 2000-2006 (Haupt-Pooling) ausgewertet, wobei auf Grund TNM-Veränderungen die T-Stadien 1 und 2 sowie 3 und 4 zusammenfasst werden mussten. An Daten flossen ein: Bayern (BY) 2002-05, Brandenburg (BB) 2000-06, Bremen (HB) 2001-06, ehemaliger niedersächsischer Regierungsbezirk Braunschweig (NI-BS) 2002-06, Mecklenburg-Vorpommern (MV) 2000-06, nordrhein-westfälischer Regierungsbezirk Münster (NW-MS) 2001-03, Rheinland-Pfalz (RP) 2000-05, Saarland (SL) 2000-06, Sachsen (SN) 2000-06, Schleswig-Holstein (SH) 2001-05.

2) Die anderen dargestellten histologischen Gruppen wurden nur über den Zeitraum 2003-2005 (Pooling 2) ausgewertet, sodass hier eine Auftrennung der T-Stadien möglich war. An Daten flossen ein: BY, BB, HB, NI-BS, MV, RP, SL, SN, SH, alle von 2003 bis 2005.

Die Prozentangaben (%) stellen die Anteile der T-Stadien innerhalb der jeweiligen histologischen Gruppe dar. Alters-standardisiert nach der Alten Europa-Standard-Bevölkerung.

Abkürzungen: Alle primären Schilddrüsenmalignome (Alle C73). Standardfehler (SE). T1 & T2 zusammen (T1+T2). T3 & T4 zusammen (T3+T4).

Tabelle 8b: Gepoolte Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome und der histologischen Gruppen **für Männer** in Deutschland. Sarkome: Diagnosejahre 2000-06, alle anderen: Diagnosejahre 2003-05. Separiert nach T-Stadien entsprechend TNM-Version 6. Inzidenzraten je 100.000 Personjahre.

Männer	Medianes Alter	Rohe Inzidenzrate (SE)	Altersstandardisierte Rate (SE)	Fälle %	30- bis 49-Jährige			50- bis 69-Jährige			70-Jahre & älter		
					Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%
Alle C73²⁾	57,0	3,582 (0,088)	3,067 (0,077)	1647 100,0	3,086 (0,144)	458 100,0	6,679 (0,240)	774 100,0	7,654 (0,422)	329 100,0			
T1	54,0	1,381 (0,055)	1,210 (0,049)	635 38,6	1,415 (0,098)	210 45,9	2,874 (0,157)	333 43,0	1,419 (0,182)	61 18,5			
T2	52,0	0,592 (0,036)	0,516 (0,032)	272 16,5	0,714 (0,069)	106 23,1	0,992 (0,093)	115 14,9	0,861 (0,142)	37 11,2			
T3	56,0	0,724 (0,040)	0,620 (0,035)	333 20,2	0,606 (0,064)	90 19,7	1,338 (0,107)	155 20,0	1,442 (0,183)	62 18,8			
T4	65,0	0,341 (0,027)	0,280 (0,023)	157 9,5	0,108 (0,027)	16 3,5	0,734 (0,080)	85 11,0	1,093 (0,160)	47 14,3			
Tx	69,0	0,544 (0,034)	0,442 (0,029)	250 15,2	0,243 (0,040)	36 7,9	0,742 (0,080)	86 11,1	2,838 (0,257)	122 37,1			
Papilläre²⁾	52,0	2,134 (0,068)	1,872 (0,061)	981 100,0	2,244 (0,123)	333 100,0	4,116 (0,188)	477 100,0	2,373 (0,235)	102 100,0			
T1	53,0	1,159 (0,050)	1,016 (0,045)	533 54,3	1,220 (0,091)	181 54,4	2,434 (0,145)	282 59,1	1,047 (0,156)	45 44,1			
T2	50,0	0,300 (0,026)	0,264 (0,023)	138 14,1	0,371 (0,050)	55 16,5	0,509 (0,066)	59 12,4	0,302 (0,084)	13 12,7			
T3	51,0	0,444 (0,031)	0,391 (0,028)	204 20,8	0,465 (0,056)	69 20,7	0,734 (0,080)	85 17,8	0,628 (0,121)	27 26,5			
T4	59,0	0,124 (0,016)	0,109 (0,015)	57 5,8	0,088 (0,024)	13 3,9	0,259 (0,047)	30 6,3	0,163 (0,062)	7 6,9			
Tx	55,0	0,107 (0,015)	0,091 (0,013)	49 5,0	0,101 (0,026)	15 4,5	0,181 (0,040)	21 4,4	0,233 (0,074)	10 9,8			
Follikuläre²⁾	57,0	0,626 (0,037)	0,531 (0,032)	288 100,0	0,532 (0,060)	79 100,0	1,174 (0,101)	136 100,0	1,559 (0,190)	67 100,0			
T1	55,0	0,120 (0,016)	0,105 (0,014)	55 19,1	0,108 (0,027)	16 20,3	0,242 (0,046)	28 20,6	0,209 (0,070)	9 13,4			
T2	55,0	0,213 (0,022)	0,184 (0,019)	98 34,0	0,270 (0,043)	40 50,6	0,337 (0,054)	39 28,7	0,396 (0,096)	17 25,4			
T3	63,0	0,200 (0,021)	0,166 (0,018)	92 31,9	0,101 (0,026)	15 19,0	0,440 (0,062)	51 37,5	0,558 (0,114)	24 35,8			
T4	65,0	0,033 (0,008)	0,026 (0,007)	15 5,2	0,007 (0,007)	1 1,3	0,095 (0,029)	11 8,1	0,070 (0,040)	3 4,5			
Tx	67,0	0,061 (0,012)	0,050 (0,010)	28 9,7	0,047 (0,018)	7 8,9	0,060 (0,023)	7 5,1	0,326 (0,087)	14 20,9			
Medulläre²⁾	58,0	0,252 (0,023)	0,216 (0,020)	116 100,0	0,182 (0,035)	27 100,0	0,561 (0,070)	65 100,0	0,372 (0,093)	16 100,0			
T1	59,0	0,080 (0,013)	0,070 (0,012)	37 31,9	0,061 (0,020)	9 33,3	0,164 (0,038)	19 29,2	0,140 (0,057)	6 37,5			
T2	54,0	0,057 (0,011)	0,050 (0,010)	26 22,4	0,061 (0,020)	9 33,3	0,112 (0,031)	13 20,0	0,070 (0,040)	3 18,8			
T3	63,5	0,048 (0,010)	0,039 (0,008)	22 19,0	0,034 (0,015)	5 18,5	0,112 (0,031)	13 20,0	0,070 (0,040)	3 18,8			
T4	64,0	0,022 (0,007)	0,019 (0,006)	10 8,6	0,000 (0,000)	0 0,0	0,069 (0,024)	8 12,3	0,000 (0,000)	0 0,0			
Tx	57,0	0,046 (0,010)	0,039 (0,009)	21 18,1	0,027 (0,013)	4 14,8	0,104 (0,030)	12 18,5	0,093 (0,047)	4 25,0			

Männer	Medianes Alter	Rohe Inzidenzrate (SE)	Altersstandardisierte Rate (SE)	Fälle		30- bis 49-Jährige			50- bis 69-Jährige			70-Jahre & älter		
				Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%	Inzidenz (SE)	Fälle	%
Anaplastische²⁾	71,0	0,215 (0,022)	0,165 (0,017)	99	100,0	0,007 (0,007)	1	100,0	0,371 (0,057)	43	100,0	1,280 (0,173)	55	100,0
T1	68,5	0,004 (0,003)	0,003 (0,002)	2	2,0	0,000 (0,000)	0	0,0	0,009 (0,009)	1	2,3	0,023 (0,023)	1	1,8
T2	78,0	0,007 (0,004)	0,005 (0,003)	3	3,0	0,000 (0,000)	0	0,0	0,009 (0,009)	1	2,3	0,047 (0,033)	2	3,6
T3	69,0	0,020 (0,007)	0,015 (0,005)	9	9,1	0,007 (0,007)	1	100,0	0,035 (0,017)	4	9,3	0,093 (0,047)	4	7,3
T4	69,5	0,135 (0,017)	0,104 (0,013)	62	62,6	0,000 (0,000)	0	0,0	0,268 (0,048)	31	72,1	0,721 (0,130)	31	56,4
Tx	75,0	0,050 (0,010)	0,038 (0,008)	23	23,2	0,000 (0,000)	0	0,0	0,052 (0,021)	6	14,0	0,396 (0,096)	17	30,9
Sarkome¹⁾	68,0	0,015 (0,004)	0,011 (0,003)	13	100,0	0,000 (0,000)	0		0,032 (0,012)	7	100,0	0,076 (0,031)	6	100,0
T1+T2	70,0	0,002 (0,002)	0,002 (0,001)	2	15,4	0,000 (0,000)	0		0,005 (0,005)	1	14,3	0,013 (0,013)	1	16,7
T3+T4	79,0	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	1	7,7	0,000 (0,000)	0		0,000 (0,000)	0	0,0	0,013 (0,013)	1	16,7
Tx	67,5	0,011 (0,004)	0,009 (0,003)	10	76,9	0,000 (0,000)	0		0,027 (0,011)	6	85,7	0,050 (0,025)	4	66,7

Die Versionen 5 (bis 2001) und 6 (ab 2002) der TNM-Klassifikation setzen zum Teil verschiedene Kriterien für die Vergabe der T-Stadien an, sodass eine separate Betrachtung der einzelnen T-Stadien über beide TNM-Versionen hinweg nicht möglich war.

1) Die Sarkome wurden hier auf Grund ihrer Seltenheit über den Zeitraum 2000-2006 (Haupt-Pooling) ausgewertet, wobei auf Grund TNM-Veränderungen die T-Stadien 1 und 2 sowie 3 und 4 zusammenfasst werden mussten. An Daten flossen ein: Bayern (BY) 2002-05, Brandenburg (BB) 2000-06, Bremen (HB) 2001-06, ehemaliger niedersächsischer Regierungsbezirk Braunschweig (NI-BS) 2002-06, Mecklenburg-Vorpommern (MV) 2000-06, nordrhein-westfälischer Regierungsbezirk Münster (NW-MS) 2001-03, Rheinland-Pfalz (RP) 2000-05, Saarland (SL) 2000-06, Sachsen (SN) 2000-06, Schleswig-Holstein (SH) 2001-05.

2) Die anderen dargestellten histologischen Gruppen wurden nur über den Zeitraum 2003-2005 (Pooling 2) ausgewertet, sodass hier eine Auftrennung der T-Stadien möglich war. An Daten flossen ein: BY, BB, HB, NI-BS, MV, RP, SL, SN, SH, alle von 2003 bis 2005.

Die Prozentangaben (%) stellen die Anteile der T-Stadien innerhalb der jeweiligen histologischen Gruppe dar. Alters-standardisiert nach der Alten Europa-Standard-Bevölkerung.

Abkürzungen: Alle primären Schilddrüsenmalignome (Alle C73). Standardfehler (SE). T1 & T2 zusammen (T1+T2). T3 & T4 zusammen (T3+T4).

4. Diskussion

Die altersstandardisierte Inzidenz der Schilddrüsenmalignome ist in Ostdeutschland von 1961-65 zu 2001-06 bei Frauen um das 5,8-fache und bei Männern um das 4,1-fache gestiegen. Im westdeutschen Saarland war von 1971-75 zu 2001-06 bei Frauen ein 2,2-facher und bei Männern ein 2,0-facher Anstieg zu beobachten. Der größte Anteil dieses Anstiegs war auf die jüngeren Altersgruppen zurückzuführen, so stieg bei den 30-49-jährigen Frauen in Ostdeutschland (1961-65 vs. 2001-06) die altersspezifische Rate um das 11,8-fache, bei den 50-69-jährigen Frauen um das 4,9-fache und bei den ältesten Frauen (70+) „nur“ um das 1,9-fache. Bei Frauen im westdeutschen Saarland (1971-75 vs. 2001-06) zeigte sich ähnliches: 30-49-jährige Frauen erfuhren einen 4,1-fachen Anstieg der Inzidenz, 50-69-Jährige einen 1,6-fachen Anstieg und die Gruppe der ältesten Frauen gar eine Reduktion der registrierten Inzidenz um das 1,3-fache.

Im Gegensatz zur steigenden Inzidenz ist die Mortalitätsrate der Schilddrüsenmalignome in Deutschland im Verlauf der letzten Jahrzehnte leicht gesunken und lag im Jahr 2006 bei Frauen bei 0,6/100.000 Einwohnern und bei Männern bei 0,5/100.000 Einwohnern [3, 44, 45]. Ähnlich divergierende Trends in Inzidenz und Mortalität wurden weltweit gezeigt: DAVIES beschreibt in den USA von 1973-2002 bei Frauen einen Inzidenzanstieg um das 2,4-fache und bei Männern um das 2,9-fache, bei einer stabil bleibenden Mortalität [12]. Auch in anderen Ländern wurde ähnliches festgestellt [13-15, 21, 22, 25-27, 29, 46].

Bei Unterteilung in histologische Untergruppen fiel weltweit auf, dass der enorme Anstieg der Schilddrüsenmalignome vor allem auf die Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) zurückzuführen war. Bei Unterteilung dieser PTC nach ihrer Größe fiel in einigen Studien auf, dass insbesondere die Gruppe der kleinsten PTC anstieg, während bei größeren Tumoren (>2 cm) kein solcher Inzidenzanstieg verzeichnet wurde [12, 13, 16, 26, 47-49]. Diverse Autopsiestudien und Ultraschallscreenings haben eine beachtlich hohe Prävalenz an okkulten Schilddrüsenkarzinomen (fast immer papillären Typs) von 7,8 % bis 35,6 % gefunden, wobei bei Männern interessanterweise sogar meist eine leicht höhere Prävalenz gefunden wurde [50-58]. Auf Grund der in diesen Autopsieserien genutzten Technik mit Probeschnitten aller 2-3 mm gehen einige der Untersucher von einer gar noch höheren Prävalenz an okkulten Karzinombefunden aus. Dieser hohen Prävalenz steht die äußerst niedrige Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome gegenüber. Man geht davon aus, dass die allergrößte Zahl der PTC, unabhängig von ihrer Größe, zu Lebzeiten nicht klinisch auffällig werden würde. Dieses Wissen um die enorm

hohe Prävalenz okkulten Schilddrüsenkarzinome führte vielfach zu der Schlussfolgerung, dass die Inzidenzzunahme der Schilddrüsenkarzinome auf bessere medizinische Untersuchungstechniken wie Ultraschall und Feinnadelbiopsie zurückzuführen sei [12, 13, 16, 47, 48, 59, 60]. Diese breitflächig verfügbaren Techniken führten, so die Annahme, zu einer vermehrten Entdeckung auch kleinster PTC-Knoten, die im weiteren Verlauf wahrscheinlich nicht klinisch auffällig geworden wären. Diesbezüglich war oftmals in Analogie zum Prostatakarzinom von einem Phänomen der Überdiagnose die Rede [12, 60]. Auch geänderte pathologische Kriterien und Untersuchungstechniken können zu einem häufigeren zufälligen Auffinden von m-PTC nach Strumektomien beigetragen haben [55, 61]. Darüber hinaus berichteten VERKOOIJEN ET AL. [62], dass die Einführung neuer WHO-Empfehlungen 1988 (welche den PTC mehr histologische Kriterien zuordneten) zu einer Verschiebung pathologischer Diagnosestellungen von den FTC hin zu den PTC geführt hatte. Mittlerweile stellten andere Veröffentlichungen aber auch bei größeren PTC eine steigende Inzidenz fest [11, 17, 19, 25, 27, 61, 63].

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Rohdaten konnte nicht nach Größe, sondern nur nach T-Stadien entsprechend der TNM-Klassifikation differenziert werden: In Ostdeutschland wie auch im Saarland nahm nicht nur die Gruppe der PTC in den T-Stadien 1 und 2 in ihrer Inzidenz leicht zu, sondern auch in einem ähnlichen Maß die Gruppe mit den T3- und T4-Tumoren. Zu dieser Gruppe zählten alle PTC, deren größter Durchmesser über 40 mm lag sowie alle PTC mit vorliegender Infiltration der Organkapsel. Ob die hier festgestellte Zunahme der T3-/T4-PTC auf kleine, zufällig entdeckte PTC mit Kapselinfiltration oder auch auf PTC über 40 mm zurückzuführen ist, ließ sich nicht feststellen – es bleibt also lediglich bei der Aussage, dass neben den T1-/T2-PTC auch die Inzidenz der prognostisch ungünstigeren T3-/T4-PTC zunahm. Würde nur eine verbesserte Diagnostik zum Inzidenzanstieg der Schilddrüsenkarzinome beitragen, so würde der Anstieg bei den PTC vor allen in den Stadien T1 und T2 zu beobachten sein. Bei verbesserter frühzeitiger Diagnostik wäre auch bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen (FTC) in den T-Stadien 1 & 2 ein Anstieg oder zumindest ein niedrigerer Rückgang als bei den T3-/T4-FTC zu erwarten. In den Daten dieser Untersuchung gingen die T3-/T4-FTC aber tendenziell in einem ähnlichen Maß zurück wie T1-/T2-FTC. Was gegen die Hypothese spricht, dass allein eine verbesserte klinische/pathologische Diagnostik zum Inzidenzanstieg führte.

In einer Untersuchung in Kärnten (Österreich) [27] wurden die altersstandardisierten zeitlichen Trends der T-Stadien aller Schilddrüsenkarzinome nach TNM-4 (1987) [36] analysiert: T1 (<10mm) und T2 (10-40mm) nahmen zu, während T3 (>40mm) abnahmen.

Schilddrüsenkarzinome mit Kapselinfiltration (=T4) stiegen in ihrer Inzidenz ebenfalls an – bei den Frauen stieg T4 sogar in einem stärkeren Maß an als T1. Ein weiteres Indiz dafür, dass am Inzidenzanstieg der Schilddrüsenkarzinome nicht nur zufällig entdeckte ungefährliche okkulte mikropapilläre Schilddrüsenkarzinome (m-PTC, <10 mm) beteiligt waren.

Es scheint also nicht nur eine Überdiagnose okkulten m-PTC dank neuer medizinischer Technik zu einer steigenden Inzidenz der Schilddrüsenmalignome beigetragen zu haben – es gibt wahrscheinlich noch weitere Gründe.

Im Daten-Pooling wurden die Schilddrüsenkarzinome bezüglich der T-Stadien nach TNM-Version 6 ausgewertet. Dabei fiel auf, dass bei den follikulären Karzinomen das T-Stadium 1 bei Frauen einen Anteil an allen FTC von 28,9% und bei Männern von 19,1% hatte, während das Stadium T2 in beiden Geschlechtern anteilmäßig darüber lag. Anders war dies bei den papillären Karzinomen, wo die PTC-T1 mit einer Größe von bis zu 20 mm bei Frauen einen Anteil von 63,2% an allen PTC hatten, bei Männern entsprechend 54,3% (siehe **Abbildung 6**). Weiterhin fiel bei den PTC-T2 mit einer Größe von über 20 mm bis zu 40 mm ein niedrigerer Altersmedian (siehe **Tabelle 8a/b**) und ein früherer Altersgipfel (siehe **Abbildung 7b**) gegenüber den anderen T-Stadien der PTC auf. Bei Knoten von über 20 mm ist anzunehmen, dass diese bei palpatorischen Untersuchungen früher auffallen als kleinere Knoten und deshalb schneller erstdiagnostiziert werden, während die kleineren Knoten (T1) häufiger zufällig durch Ultraschall oder gar erst später histopathologisch nach Strumektomie entdeckt werden – und sich die Frage stellt, ob ein Teil dieser PTC-T1 jemals klinisch auffällig geworden wäre. Dieser große Anteil an PTC-T1 deutet, zusammen mit dem Wissen um ihre außerordentlich hohe Prävalenz, auf eine lange und wachstumsstabile Bestehensphase der papillären Karzinome hin. Wahrscheinlich ist ein großer Teil dieser PTC-T1 als okkult zu betrachten.

Zwar ist die Größe des primären Tumors als prognostische Variable weithin akzeptiert [64, 65] – doch haben insgesamt betrachtet auch größere Knoten eine relativ gute Prognose [26, 66], während auf der anderen Seite auch klinisch unauffällige m-PTC mit regionären Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen einhergehen können [57, 67-70]. Bei m-PTC ist das Maß der klinischen Symptomatik prognoseentscheidender als die Größe [70, 71]. Mikro-papilläre Schilddrüsenkarzinome aufgrund ihrer hohen Prävalenz wie DAVIES ET AL. [12] als „normal finding“ zu bezeichnen mag korrekt sein, darf jedoch keinesfalls zu einem generellen Abmildern und Verharmlosen führen – dies könnte für den betroffenen Patienten unter Umständen fatal sein [57, 72].

In den einbezogenen ostdeutschen Bundesländern konnte neben einer Inzidenzzunahme der PTC auch eine Zunahme der MTC wahrgenommen werden. Im westdeutschen Saarland war dies nicht der Fall. Ein Grund für die leichte Zunahme an MTC-Diagnosen in Ostdeutschland kann die allmähliche Einführung neuer pathologischer Untersuchungstechniken mit monoklonalen Antikörpern und Immunperoxidasen sein, wodurch Karzinome, die zuvor als anaplastisch eingestuft worden wären, als medulläre Karzinome erkannt wurden. Ähnliches wurde bereits von AGRAWAL [14] in einer indischen Trendanalyse vermutet.

Bei den zeitlichen Inzidenztrends in Ostdeutschland sind im Allgemeinen immer auch mögliche Einflüsse durch den Systemwechsel in der Registratur und im Gesundheitssystem im Zuge der Deutschen Wiedervereinigung zu berücksichtigen (siehe 1.2. und 3.1.2.).

Neben einer verbesserten klinischen und pathologischen Diagnostik werden weitere Einflussfaktoren für die Trendentwicklungen der Schilddrüsenmalignome kontrovers diskutiert. Dazu zählen:

- die medizinisch-induzierte Röntgenbestrahlung (z.B. durch gestiegene CT-Anwendung) [45, 73],
- radioaktive Belastung (Tschernobyl-Unglück, Atomtests, zivile Atomenergienutzung) [23, 74, 75],
- Jodversorgung,
- Umweltfaktoren [76, 77],
- hormonelle Einflüsse [73, 78-82],
- Lebensweise [83-85],
- sowie sozio-ökonomische Faktoren [63].

Im Folgenden sollen einige der potenziellen Risikofaktoren genauer betrachtet werden.

Medizinisch-induzierte Strahlung (Röntgenstrahlung)

Radioaktive Strahlung ist der einzige gesicherte Risikofaktor für Schilddrüsenkarzinome, speziell für die papillären Karzinome [21, 73, 74, 86-89]. Die Latenzzeit beträgt 10-40 Jahre. Kinder unter 15 Jahren sind mit einer verkürzten Latenzzeit besonders anfällig. Das Risiko für Schilddrüsenkrebsentstehung nach

Strahlungsaussetzung wird durch ernährungsbedingten Jodmangel weiter erhöht [90]. Quellen radioaktiver Strahlenbelastung sind u. a. Röntgenstrahlen im medizinischen Anwendungsbereich, menschliche Atomtechnik sowie die stets vorhandene natürliche Hintergrundstrahlung. Die Belastung durch natürliche Hintergrundstrahlung (Kalium-40, Radon-222, terrestrische, kosmische Strahlung) liegt in Deutschland regional unterschiedlich bei 1-5 mSv/a, die deutsche Bundesregierung gibt die mittlere Belastung der Bewohner mit 2,1 mSv/a an [74, 91]. Auch Tabakkonsum führt zu einer leichten radioaktiven Belastung [92]. Der Einsatz von Röntgenstrahlen zu diagnostischen Zwecken (konventionelles Röntgen, CT) hat im Verlauf der letzten Jahre zugenommen: Im Jahr 1996 lag die durchschnittliche Belastung durch medizinische Strahlenquellen bei etwa 1,5 mSv/a, im Jahr 2006 bei etwa 1,9 mSv/a [91]. Diese Zunahme wird auf den steigenden Einsatz der CT-Diagnostik zurückgeführt: Die durch CT-Aufnahmen verursachte mittlere Jahresdosis verdoppelte sich von 0,5 mSv im Jahr 1996 auf über 1,0 mSv im Jahr 2006 [91]. Laut BAKER stieg der Einsatz von CT-Studien innerhalb der USA von 2 Millionen im Jahr 1980 auf 65 Millionen im Jahr 2003 [93]. Für die USA wird eine mittlere medizinische Dosis von 2,4 mSv/a angegeben [94]. Die individuelle Belastung durch medizinische Diagnostik unterliegt dabei einer großen Spannweite, wobei die durchschnittlichen Werte mit dem Lebensalter zunehmen und Frauen bis zur Altersgruppe der 50-54-Jährigen höhere mittlere Strahlendosen aufweisen als Männer [94, 95]. Ob dieser gestiegene Gebrauch von CT-Diagnostik ein Faktor für die steigende Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome darstellt (sowohl ätiologisch wie auch diagnostisch), ist umstritten [93, 96-99]. Beachtet man die lange Latenzzeit und die Tatsache, dass Schilddrüsenkarzinome vor allem bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren ihren stärksten Inzidenzanstieg erfahren, während die Inzidenz bei den Ältesten (70+ y) stabil oder regional gar rückläufig ist, sowie dass die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen bereits vor der breitflächigen Einführung der CT-Technik anstieg, so ist die moderne medizinische Bildgebung an Erwachsenen als ein Hauptfaktor für die gestiegene Inzidenz von Schilddrüsenmalignomen wohl eher unwahrscheinlich.

Menschlich verursachte radioaktive Strahlung in der Umwelt (zivile Kernenergie, atomare Unfälle)

Der Anteil menschlicher Atomtechnik an der Gesamtbelastung durch Strahlung ist äußerst gering. Die Belastung durch kerntechnische Anlagen liegt bei unter 0,01 mSv/a [91]. Angesichts dieser geringen Dosis im Vergleich zur natürlichen Hintergrundstrahlung ist ein spürbarer Beitrag der Kerntechnik zur Inzidenzsteigerung hierzulande unwahrscheinlich. Auch ein Einfluss des Unfalls im sowjetischen Kraftwerk Tschernobyl auf die Steigerung der Schilddrüsenkrebsinzidenz in Deutschland ist unwahrscheinlich. In

Deutschland sind im Jahr 1986 durch den Reaktorunfall auf jeden Einwohner etwa 0,07 mSv zusätzliche Belastung angefallen, zusätzlich kommen jährlich weniger als 0,01 mSv hinzu [91]. Damit liegt die seit 1986 durch Tschernobyl aufgenommene zusätzliche Belastung für die deutsche Bevölkerung bei insgesamt unter 0,5 mSv je Individuum – im selben Zeitraum beträgt die kumulative Dosis allein durch natürliche Hintergrundstrahlung mehr als 20 mSv [74]. Auf Grund dieser Zahlen wird ersichtlich, dass sowohl zivile Kernenergie als auch der Reaktorunfall von Tschernobyl keinesfalls ein Hauptgrund für die gestiegene Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome in Deutschland sein können.

Jodversorgung: Jodzufuhr versus Jodmangel

Es ist weithin anerkannt, dass chronischer Jodmangel der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Schilddrüsenfunktionsstörungen und multifokalen benignen Schilddrüsenknoten ist [66, 100-102]. Wie zahlreiche Studien zeigen, fördert chronischer Jodmangel die Ausbildung von anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (ATC) – der mit Abstand prognostisch ungünstigsten Variante der Schilddrüsenkarzinome. Dauerhafte künstliche Jod-Zufuhr bzw. eine ausreichende Jod-Sättigung in der Bevölkerung scheint auf lange Sicht 1.) das Verhältnis ATC:DTC zugunsten letzterer zu verschieben und 2.) mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der Gruppe der differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC) das Verhältnis PTC:FTC zugunsten der prognostisch günstigeren PTC zu verschieben. Inwieweit Jodmangel bzw. Jodzufuhr die Gesamtinzidenz aller primären Schilddrüsenmalignome beeinflussen, ist umstritten. [45, 66, 100-102].

Der Bereich der optimalen Jodversorgung liegt bei einer Jodausscheidung im Urin zwischen 100 und 199 µg/l [103-105]. In Deutschland liegt die mediane Ausscheidung gegenwärtig bei 117 µg/l [103]. Dennoch ist nach wie vor ein beträchtlicher Teil der deutschen Bevölkerung von Jodmangel betroffen. 40% der 6-18-jährigen Kinder liegen mit unter 100 µg/l Jodgehalt im Urin mindestens im Bereich des milden Jodmangels (Grad I, 50-100 µg/l Urinjodgehalt), 17% sogar unter 50 µg/l [106]. Schwangere Frauen haben einen um 50% erhöhten Jod-Bedarf und bis zu 50% der schwangeren und stillenden Frauen weisen einen Jodmangel auf [107]. 32,5% der erwachsenen Bevölkerung weist einen milden Jodmangel (Grad I), 17,9% mäßigen Jodmangel (Grad II, 20-50 µg/l Urinjodgehalt) sowie 5,2% einen schweren Jodmangel (Grad III, <20 µg/l Urinjodgehalt) auf [108].

In Deutschland wurden ab den 80er/90er Jahren Jodzufuhrprogramme geplant und etabliert [107, 109]. Die Patienten, deren Daten in diese Arbeiten einfließen, sind noch zu Zeiten von Jodmangel aufgewachsen [110]. Der chronische Jodmangel spiegelt sich auch in

einer relativ hohen Prävalenz an pathologischen Schilddrüsenbefunden im Rahmen von Ultraschall-Screenings [108, 111] wider: Bei gut einem Drittel der deutschen Bevölkerung fanden sich Schilddrüsenanomalien – wobei zwischen Männern und Frauen keine wesentlichen Unterschiede bestanden und der Anteil gefundener Kröpfe und Knoten mit dem Alter stetig zunimmt und kein Plateau erreicht. Neben Jodmangel kann auch ein Mangel an Selen oder Eisen zu Schilddrüsenfunktionsstörungen führen [112].

Hormone (Weibliche Geschlechtshormone, Schwangerschaft, etc.)

Bei einer Vielzahl an Hormonen und organischen Verbindungen wurden Strukturähnlichkeiten mit den an der Schilddrüsenfunktion beteiligten Hormonen TSH, T₃ und T₄ festgestellt. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit treten einige dieser Verbindungen in Wechselwirkung und beeinflussen die Funktion der Schilddrüse. In zahlreichen Prävalenzstudien im Rahmen von Autopsieserien und Ultraschallscreenings wurden zwischen Männern und Frauen keine großen Unterschiede in der Anzahl an okkulten Schilddrüsenkarzinomen festgestellt – die Prävalenz ist mit Abschluss der Pubertät hoch und oftmals liegen die Männer sogar leicht vor den Frauen [50-55, 58]. Dennoch weichen die Inzidenzraten zwischen beiden Geschlechtern beträchtlich voneinander ab: Bei den primären Schilddrüsenmalignomen kommt, grob gerechnet, ein Mann auf drei Frauen (siehe unter 3.2.). Dieser auffällige Unterschied hat zu der Annahme geführt, dass hier weibliche Geschlechtshormone einen Einfluss und eventuell ein Wachstumsfaktor für TC darstellen könnten. In der Tat weisen die Peptidhormone TSH, hCG, LH und FSH Strukturähnlichkeiten auf und sind in der Lage über Kreuz auch an Rezeptoren der jeweils anderen Hormone zu binden. In vivo ist eine solche Cross-activation nur bei extrem hohen Konzentrationen des jeweiligen Hormons möglich. Während der Schwangerschaftswochen 10-12 wird eine solche Konzentration erreicht: hCG ist in der Lage an TSH-Rezeptoren (TSHR) zu binden und TSHR-Mutationen können diese Bindungskraft weiter verstärken [113]. Somit kann hCG während der Schwangerschaft zu einer Schilddrüsenstimulation führen. Weiterhin führt ein steigender Östrogenspiegel durch Induktion der hepatischen Proteinsynthese zu einer Steigerung des Thyroxin-bindenden Globulins, was zu einer Verringerung des freien Thyroxins (T₃) führt, infolge dessen eine Steigerung der TSH-Produktion angeregt wird [113]. Diese Mechanismen führen zu einer Hyperstimulation der Schilddrüse und kompensieren einen relativen Jodmangel während der Schwangerschaft. Auf diese Weise ist es denkbar, dass bereits seit der Pubertät bestehende okkulte m-PTC während der Schwangerschaft zum weiteren Wachstum angeregt werden könnten und dadurch entweder klinisch manifest oder zumindest im Ultraschall durch eine gewisse Größenzunahme eher diagnostiziert werden [113]. Eine zusammenfassende Auswertung mehrerer europäischer

Kinderkrebsregister zeigt deutlich, dass der Geschlechtsunterschied in der Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome mit der Pubertät einsetzt und dass hiervon die gut-differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC), insbesondere die PTC, betroffen sind [114]. Dies kann ein Hinweis sein, dass die Hormonspiegeländerung in der Pubertät bei Mädchen ebenfalls eine Größenzunahme fördert. Fall-Kontroll- und Kohortenstudien liefern bezüglich den Auswirkungen von Schwangerschaft, Stillen, Menopause und hormonellen Verhütungsmitteln allerdings widersprüchliche Ergebnisse. BRINDEL ET AL. [80] zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie in Französisch-Polynesien ein mit Zunahme der Geburtenanzahl signifikant steigendes Risiko für DTC. BRINDEL ET AL. zufolge geht auch eine nicht-natürliche Menopause mit erhöhtem Risiko für DTC einher. Einen Zusammenhang zwischen DTC-Risiko und Stillen, Alter bei erster Geburt oder vergangener Zeit seit letzter Geburt konnten BRINDEL ET AL. nicht finden. MACK ET AL. fanden ein erhöhtes TC-Risiko bei künstlicher Menopause durch bilaterale Oophorohysterektomie sowie ein erhöhtes Risiko bei höherer Anzahl an Geburten ohne anschließendes Stillen des Säuglings – bei Schwangerschaften mit anschließendem Stillen hingegen sank das TC-Risiko mit Dauer der Stillperiode. Weiterhin fanden MACK ET AL. [73] bei Hysterektomie ohne Oovarektomie als auch für die Anzahl der Lebendgeburten (ohne Differenzierung nach Stillverhalten) keinen Zusammenhang mit dem TC-Risiko. Eine andere Fall-Kontroll-Studie von BANDURSKA-STANKIEWICZ ET AL. fand keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Geburten und dem Risiko für TC [79]. Auch zum Zusammenhang mit Nicht-Stillen, Stillen und Dauer der Stillperiode gab es widersprüchliche Ergebnisse [73, 78, 80]. ROSSING ET AL. kamen in ihrer Fall-Kontroll-Studie zum Schluss, dass Frauen in den ersten 5 Jahren nach ihrer letzten Lebendgeburt ein erhöhtes Risiko für PTC hatten, noch höher war das Risiko bei Frauen mit mehr als einer Geburt in den letzten 5 Jahren [78]. BRINDEL ET AL. hingegen konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie keinen Zusammenhang zwischen der Zeit nach der letzten Geburt und TC wiederfinden [80]. Nach MACK ET AL. [73] gingen Menstruationsunregelmäßigkeiten mit einem höheren TC-Risiko einher, während andere Studien keinen Zusammenhang fanden [80]. Ein Einfluss von oralen Verhütungsmitteln konnte in mehreren Studien nicht gefunden werden [73, 79, 115]. HANNIBAL ET AL. [81] konnten aber für Progesterone und insbesondere für Clomifen (selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator zur Ovarstimulation bei Infertilität) ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für TC aufzeigen. Ebenfalls umstritten und widersprüchlich ist ein Zusammenhang von TC und Body-Mass-Index (BMI) [78, 79] – REEVES ET AL. zeigten jedoch in einer Kohortenstudie, dass andere hormonabhängige Malignome durchaus durch den BMI beeinflusst werden [116]. Auf Grund all dieser Studienergebnisse, die zwar in sich zum

Teil widersprüchlich sind, wird im Allgemeinen ein Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf Schilddrüsenkrebs vermutet.

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte ist in Deutschland die Anzahl der Geburten je Frau gesunken, gleichzeitig sind die Schwangeren aber auch älter geworden [117]. Immer mehr deutsche Frauen werden erst im Alter zwischen 25 und 40 Jahren das erste Mal schwanger – genau die Altersgruppe mit dem ersten Inzidenz Gipfel der PTC. Vielleicht führt eine Schwangerschaft tatsächlich (zumindest für die ersten Jahre nach der Schwangerschaft) zu einem zusätzlich erhöhten PTC-Erkrankungsrisiko. Weiterhin berichten andere Studien, dass ein höherer sozialer Status mit höherem Bildungsniveau bzw. höherem Haushaltseinkommen wahrscheinlich mit einem erhöhten TC-Risiko (besonders für kleine, lokale PTC) und gleichzeitig geringerer Malignität einhergeht [63]. In Deutschland steigt das Erstgebärendenalter der Frauen mit dem Grad ihrer Bildung [118-121]. Ob es hier einen Zusammenhang gibt, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Wie in **Abbildung 7b** gezeigt wird, haben papilläre Schilddrüsenkarzinome im T-Stadium 2 bei Frauen ihre höchste altersspezifische Inzidenz im Alter zwischen 30 und 44 Jahren. Solche T2-PTC (nach TNM-7, [40]) sind Tumore mit einem Durchmesser von über 20 mm und somit leichter tastbar, ohne Kapselinfiltration und mit allgemein guter Prognose.

Vielleicht stellt eine Schwangerschaft aufgrund der hormonellen Schwankungen ein Wachstumsfaktor für bereits vorhandene okkulte m-PTC dar und lässt diese somit öfter zu einer besser palpierbaren und darstellbaren Knotengröße heranwachsen. Weiterhin kann eine verbesserte medizinische Diagnostik durch breitflächig eingesetzte Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse, auch ohne Vorliegen von Symptomen, zu einer höheren Erkennungsrate dieser sonst okkulten PTC führen. Verbunden mit dem Faktor, dass Schwangere im Normalfall regelmäßiger ärztlich untersucht werden und Schwangere wie auch Ärzte wahrscheinlich stärker auf Schilddrüsenauffälligkeiten sensibilisiert sind, könnten all diese hier genannten Faktoren einen wesentlichen weiteren Grund für die Inzidenzsteigerung darstellen.

Allerdings kann auch dieses eben diskutierte Schwangerschaftsmodell den enormen Inzidenzanstieg des Schilddrüsenkrebs nicht allein erklären: 1.) Die Inzidenz ist auch bei Männern angestiegen und 2.) die Verschiebung des Erstgebärendenalters vollzog sich in Ostdeutschland, anders als im westdeutschen Saarland, erst mit und nach dem Wiedervereinigungsprozess 1989/90, während der Inzidenzanstieg auch in Ostdeutschland schon zuvor begann.

Toxine und hormonähnliche-wirkende Stoffe

Weitere Gründe für den Anstieg von Schilddrüsenkrebs können Einflüsse diverser Chemikalien darstellen: BOAS ET AL. [76, 77] berichteten von zahlreichen Chemikalien mit Einfluss auf Funktion und Hormonhaushalt der Schilddrüse, sogenannten „goitrogens“. Polychlorierte Biphenyle (PCB, polychlorinated biphenyls) sind seit 2001 weltweit verbotene Giftstoffe, zuvor fanden sie jedoch vielfältige industrielle Verwendung unter anderem in Transformatoren, Kondensatoren, als Weichmacher in Lacken, Kunststoffen und Isoliermitteln. PCB haben eine strukturelle Ähnlichkeit zum Schilddrüsenhormon T_4 . Chronische Einnahme führt zur Reduktion von T_4 , freiem T_4 (fT_4) und totalem T_3 (TT_3) sowie gegenregulatorisch zur Erhöhung von TSH, was wiederum zur Schilddrüsen-Hyperplasie führt. Ähnliche biologische Wirkungen entfalten Dioxine wie Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD) und Polychlorierte Dibenzofurane (PCDF). Weiterhin zählen BOAS ET AL. diverse Flammschutzmittel, Bisphenol A (Ausgangsstoff für polymere Kunststoffe), Phthalsäureester (Weichmacher für Kunststoffe) und zahlreiche andere Stoffe auf. Auch in Kosmetika enthaltene UV-Schutzmittel (4-MBC, OMC, BP2, BP3) können BOAS ET AL. zufolge zu einer T_4 -Reduktion und einer sekundären TSH-Steigerung führen. Die auf die TSH-Steigerung folgende Hyperplasie der Schilddrüse ist ein Boden für Malignome.

5. Zusammenfassung

Bei den primären Schilddrüsenmalignomen wurden in Deutschland wie auch in anderen Ländern steigende Inzidenzraten festgestellt. Das Ziel dieser Arbeit war es, erstmals für Deutschland die Inzidenzraten dezidiert nach pathohistologischen Gruppen, Altersgruppen und den TNM-Stadien aufzuschlüsseln sowie anhand der Daten der Krebsregister aus dem Saarland und Ostdeutschland zeitliche Trendverläufe darzustellen. Dabei wurden durch die bislang föderale Struktur der Krebsregistrierung mit zum Teil erst neu geschaffenen bevölkerungsbasierenden epidemiologischen Krebsregistern, Registrierungseinbrüchen bei einzelnen Registern und unvollständigen und/oder ungenauen Datensätzen Grenzen in der Auswertung gesetzt.

Im Daten-Pooling über acht bevölkerungsbasierende epidemiologische deutsche Krebsregister stellte sich im Zeitraum 2000-2006 für primäre Schilddrüsenmalignome bei Frauen eine (nach alter Europabevölkerung) altersstandardisierte Inzidenzrate von 7,4 [SE 0,1] je 100.000 Personenjahre und entsprechend 3,1 [SE 0,1] bei Männern dar. Bei der Auswertung der TNM-Daten (für die Jahre 2003-2005) fielen im Vergleich zwischen den pathohistologischen Gruppen bei T-Stadien unterschiedliche Anteilsverteilungen und Altersstrukturen auf. Die N- und M-Stadien konnten wegen eines zu großen Anteils fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Innerhalb der papillären Karzinome hatten diejenigen, die dem T-Stadium 1 zugeordnet wurden, in beiden Geschlechtern einen Anteil von deutlich über 50%. Papilläre Karzinome im T-Stadium 2 hatten einen geringeren Anteil als diejenigen im T-Stadium 3. Bei den follikulären Karzinomen hingegen hatte das T-Stadium 2 in beiden Geschlechtern den größten Anteil. Bei den papillären Karzinomen fiel auf, dass kleinere Tumoren im T-Stadium 1 in beiden Geschlechtern bei Erstdiagnose ein höheres medianes Alter als größere T2-Tumoren aufwiesen (Frauen: T1 50y, T2 44y, T3 53y, T4 56y). Dies kann, in Kombination mit dem Wissen aus Autopsiestudien um die hohe Prävalenz okkulten papillärer Karzinome, als Indiz dafür gewertet werden, dass ein Teil der T1-Tumoren wahrscheinlich zufällig entdeckt wurde, während die größeren T2-Tumoren eventuell schon vor bildgebender und/oder pathologischer Diagnostik durch Palpation klinisch auffielen.

In der Auswertung der zeitlichen Trendentwicklung stellte sich in beiden betrachteten Regionen (Saarland ab 1971, Ostdeutschland ab 1961) in beiden Geschlechtern eine Zunahme der Inzidenzraten der primären Schilddrüsenmalignome dar. In der histologiespezifischen Auswertung (Saarland ab 1991, Ostdeutschland ab 1981) konnte gezeigt werden, dass die Zunahme vor allem auf die papillären Karzinome zurückzuführen

war und bei weiterer Unterscheidung nach Altersgruppen dieser Zuwachs insbesondere in der jüngsten untersuchten Altersgruppe (30-49-Jährige) stattfand. Die Gruppe der Unter-30-Jährigen konnte auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht ausgewertet werden. Bei Unterscheidung nach T-Stadien mussten auf Grund der Änderungen zwischen den TNM-Versionen die Stadien T1 und T2 sowie T3 und T4 jeweils zusammen betrachtet werden. Dabei konnten Daten für das Saarland ab 1991 und für Ostdeutschland ab 1996 berücksichtigt werden – in diesen relativ kurzen Zeiträumen fanden sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der Inzidenzratenänderungen zwischen T1/T2-Tumoren und T3/T4-Tumoren. Papilläre Karzinome verzeichneten sowohl in der Gruppe T1/T2, als auch in der Gruppe T3/T4 vergleichbare Zuwächse der Inzidenzraten. Bei den follikulären Karzinomen hingegen war die Abnahme der Inzidenzraten zwischen den beiden T-Stadiengruppen vergleichbar stark.

In der Diskussion über Gründe für den Inzidenzratenzuwachs der primären Schilddrüsenmalignome stehen insbesondere eine verbesserte Diagnostik (Bildgebung und pathologische Diagnostik) und gesteigerte Sensitivität (bei Ärzten und Patienten) im Fokus. Hierbei wäre anzunehmen, dass die Inzidenzraten insbesondere bei den im Durchmesser kleineren Befunden stärker zunehmen bzw. weniger stark abnehmen, als bei den größeren Befunden. Um diese Fragestellung beantworten zu können, sind die eben erwähnten Zeiträume, die in dieser Arbeit diesbezüglich ausgewertet werden konnten, zu kurz. Aus diesem Grund können weitere potentielle Ursachen, wie etwa hormonähnlich wirkende Umweltfaktoren, an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden.

Diese Fragen können mit einem weiteren Ausbau der bevölkerungsbasierenden Krebsregistrierung zukünftig eventuell besser beantwortet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1997.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), 2012.
3. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2010.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
5. Reiners C, Stuschke M, Dralle H, et al. Schilddrüsenkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie, Teil III, 4. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer Medizin Verlag; 2006:pp. 3421-3466; 266-274.
6. Reincke M, Gain T, Bottermann P. Schilddrüsenenerkrankungen. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, et al., eds. Classen/Diehl/Kochsiek Innere Medizin, 5. völlig überarbeitete Auflage. München Jena: Urban & Fischer Verlag; 2004:pp. 1450-1476.
7. Goretzki PE, Simon D, Lammers B. Hals und Schilddrüse. In: Bruch HP, Trentz O, eds. Berchtold Chirurgie, 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag in der Elsevier GmbH; 2006:pp. 549-572.
8. Raue F, Voigt W, Dralle H, et al. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie, Teil III, 4. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer Medizin Verlag; 2006:pp. 4071-4091.
9. Steinke B. Malignes Lymphom der Schilddrüse. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie, Teil III, 4. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer Medizin Verlag; 2006:pp. 3116-3118.
10. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, et al. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 1993; 53(2):183-7.
11. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115(16):3801-7.
12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18):2164-7.
13. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer* 2007; 43(5):891-900.
14. Agrawal S, Rao RS, Parikh DM, et al. Histologic trends in thyroid cancer 1969-1993: a clinico-pathologic analysis of the relative proportion of anaplastic carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 1996; 63(4):251-5.
15. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, et al. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1513-7.
16. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002; 12(2):141-9.
17. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3):784-91.

18. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes Control* 2000; 11(2):163-70.
19. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(12):1093-7.
20. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5):525-31.
21. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, et al. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001; 85(9):1335-9.
22. Lubina A, Cohen O, Barchana M, et al. Time trends of incidence rates of thyroid cancer in Israel: what might explain the sharp increase. *Thyroid* 2006; 16(10):1033-40.
23. Murbeth S, Rousarova M, Scherb H, et al. Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. *Med Sci Monit* 2004; 10(7):CR300-6.
24. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, et al. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991; 48(1):28-33.
25. Rego-Iraeta A, Perez-Mendez LF, Mantinan B, et al. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19(4):333-40.
26. Scheiden R, Keipes M, Bock C, et al. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer* 2006; 6:102.
27. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004; 14(4):277-86.
28. Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. *BMC Cancer* 2006; 6:284.
29. Sprogel P, Storm HH. Thyroid cancer: incidence, mortality and histological pattern in Denmark. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4):990-2.
30. Hentschel S, Pritzkeleit R, Schmid-Höpfner S, et al. Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. Aufgaben und aktueller Status. *Onkologe* 2011; 17(2):97-106.
31. GKR. 50 Jahre Krebsregistrierung. Das Gemeinsame Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. 1953-2003. Festschrift. 2003. Available at: <http://www.berlin.de/gkr/publikationen/weitere>.
32. Krebsregister GGS. Available at: <http://www.krebsregister.saarland.de>.
33. Katalinic A. Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47(5):422-428.
34. Katalinic A, Hense H-W, Becker N. Krebsregistrierung in Deutschland. *Onkologe* 2006; 12(11):1084-1093.
35. International Union against Cancer, Berndt H, Huber R. [TNM classification of malignant tumours] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 3. ed. Berlin: Akad.-Verl., 1980.
36. International Union against Cancer, Hermanek P. [TNM classification of malignant tumours] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. Berlin: Akad.-Verl., 1989.
37. International Union against Cancer, Hermanek P. [TNM classification of malignant tumours] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4. Aufl., 2. Rev. ed. Berlin: Springer, 1993.

38. International Union against Cancer, Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 5th edition. New York: Wiley-Liss, 1997.
39. International Union against Cancer, Wittekind C. [TNM classification of malignant tumours] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. 6. ed. Berlin: Springer, 2003.
40. International Union against Cancer, Wittekind C, Meyer H-J. [TNM classification of malignant tumours] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. ed. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010.
41. Parkin DM, Shanmugarathnam K, Sobin L, et al. Histological Groups for Comparative Studies, Includes ICD Conversion Programs and Check, IARC Technical Reports, No 31. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1998.
42. Brand H, Bardehle D. Indikatorenatz für die Gesundheitsberichterstattung der Länder. Dritte, neu bearbeitete Fassung, 2003. Anhang 1: Statistische Methoden. Düsseldorf: Ministerium für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes Nordrhein-Westfalen. Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes Nordrhein-Westfalen, 2003.
43. Becker N, Wahrendorf J, Holzmeier S. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Fortschreibung im Internet: www.krebsatlas.de. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1998.
44. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2008.
45. Reiners C, Geling M, Luster M, et al. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe* 2005; 11(1):11-19.
46. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(2):156-62.
47. Burgess JR, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid* 2006; 16(1):47-53.
48. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007; 177(11):1357-61.
49. Netea-Maier RT, Aben KK, Casparie MK, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer* 2008; 123(7):1681-4.
50. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. *Cancer* 1981; 47(2):319-23.
51. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56(3):531-8.
52. Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer* 1986; 58(3):715-9.
53. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006; 17(2):165-73.
54. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001; 12(1):23-31.
55. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, et al. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993; 71(12):4022-9.
56. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Hum Pathol* 1988; 19(6):689-96.

57. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007; 17(11):1085-92.
58. Yuen AP, Ho AC, Wong BY. Ultrasonographic screening for occult thyroid cancer. *Head Neck* 2010.
59. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2):133-9.
60. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9):605-13.
61. Grodski S, Brown T, Sidhu S, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 2008; 144(6):1038-43; discussion 1043.
62. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003; 14(1):13-7.
63. Sprague BL, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 2008; 19(6):585-93.
64. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103(11):2269-73.
65. Kramer JA, Schmid KW, Dralle H, et al. Primary tumour size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4):637-44.
66. Farahati J, Geling M, Mader U, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid* 2004; 14(2):141-7.
67. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, et al. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece: the majority are incidental. *Thyroid* 2009; 19(7):749-54.
68. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, et al. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 2009; 19(5):473-7.
69. Chow SM, Law SC, Chan JK, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid- Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98(1):31-40.
70. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3713-20.
71. Lo CY, Chan WF, Lang BH, et al. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg* 2006; 30(5):759-66.
72. Dietlein M, Kobe C, Schmidt M, et al. [The incidentaloma of the thyroid. Over- or underuse of diagnostic procedure for an epidemiologic finding?]. *Nuklearmedizin* 2005; 44(5):213-24; quiz N41-2.
73. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(11):991-7.
74. Cardis E, Krewski D, Boniol M, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119(6):1224-35.
75. de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, et al. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer*; 103(7):1115-21.
76. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, et al. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5):599-611.
77. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(5):385-91.

78. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, et al. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(8):765-72.
79. Bandurska-Stankiewicz E, Aksamit-Bialoszewska E, Rutkowska J, et al. Effect of individual and socio-economic risk factors on the incidence of thyroid carcinoma in Olsztyn province. *Endokrynol Pol* 2010; 61(6):671-82.
80. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 167(2):219-29.
81. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Hum Reprod* 2008; 23(2):451-6.
82. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005; 161(11):1056-65.
83. Guignard R, Truong T, Rougier Y, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 2007; 166(10):1140-9.
84. Markaki I, Linos D, Linos A. The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(13):1912-9.
85. Truong T, Baron-Dubourdieu D, Rougier Y, et al. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control*; 21(8):1183-92.
86. Reiners C, Biko J, Demidchik EP, et al. Thyroid Cancer in Chernobyl Children. In: Biersack HJ, Grünwald F, eds. *Thyroid Cancer*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2005:pp. 283-293.
87. Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, et al. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva Endocrinol* 2008; 33(4):381-95.
88. Combs SE, Debus J. Krebsserkrankungen als Folge ionisierender Strahlung. In: Hiddemann W, Bartram C, eds. *Die Onkologie*. Heidelberg: Springer; 2010:pp. 241-253.
89. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(2):82-91.
90. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10):724-32.
91. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung: Jahresbericht 2008. Bonn: Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety [Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU)], <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-20100316846>, 2010.
92. Savidou A, Kehagia K, Eleftheriadis K. Concentration levels of 210Pb and 210Po in dry tobacco leaves in Greece. *J Environ Radioact* 2006; 85(1):94-102.
93. Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* 2006; 60(1):67-9.
94. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009; 361(9):849-57.
95. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363(9406):345-51.
96. How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *CMAJ* 2007; 177(11):1383-4.
97. Dawson P, Punwani S. Thyroid cancer and CT. *Eur J Radiol* 2008; 65(2):238-9; author reply 240-1.
98. Feng ST, Law MW, Huang B, et al. Radiation dose and cancer risk from pediatric CT examinations on 64-slice CT: a phantom study. *Eur J Radiol*; 76(2):e19-23.

99. Yamauchi-Kawaura C, Fujii K, Aoyama T, et al. Radiation dose evaluation in head and neck MDCT examinations with a 6-year-old child anthropomorphic phantom. *Pediatr Radiol*; 40(7):1206-14.
100. Reiners C. The Diagnosis of Thyroid Cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F, eds. *Thyroid Cancer*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2005:pp. 283-293.
101. Görges R. The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer. In: Biersack HJ, Grünwald F, eds. *Thyroid Cancer*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2005:pp. 283-293.
102. Cady B. Comparative analysis of thyroid carcinoma in Germany and the U.S. *Cancer* 2000; 89(1):1-4.
103. Großklaus R. Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):159-166.
104. Andersson M, de Benoist B, Darnton-Hill I, et al. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. Geneva: World Health Organization, 2007.
105. de Benoist B, Andersson M, Egli I, et al. Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: World Health Organization, 2004.
106. Remer T. Jodversorgung bei Kindern und Jugendlichen. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):167-173.
107. Bohnet HG. Jodmangel und Jodversorgung in der Schwangerschaft und Stillzeit. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):175-178.
108. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14(11):926-32.
109. Scriba PC, Hesecker H, Fischer A. Jodmangel und Jodversorgung in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):143-148.
110. Völzke H, Thamm M. Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):149-152.
111. Völzke H, Ludemann J, Robinson DM, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13(8):803-10.
112. Gärtner R. Wichtige Spurenelemente für die Schilddrüse. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):185-190.
113. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004; 10(2):95-105.
114. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, et al. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13):2150-69.
115. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, et al. Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9(3):341-9.
116. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335(7630):1134.
117. Pöttsch O. Geburten in Deutschland. Wiesbaden: Federal Statistical Office of Germany [Statistisches Bundesamt], 2007.
118. Pöttsch O, Emmerling D. Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland. Bericht über die Sondererhebung 2006 "Geburten in Deutschland". Wiesbaden: Federal Statistical Office of Germany [Statistisches Bundesamt], www.destatis.de, 2008.
119. Rürup B, Gruescu S. Nachhaltige Familienpolitik im Interesse einer aktiven Bevölkerungsentwicklung. Berlin: German Federal Ministry of Family Affairs, Senior Citizens, Women and Youth [Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend], <http://www.bmfsfj.de>, 2003.
120. Ochel W. Familiengründung trotz Studium. *ifo-Schnelldienst* 2006; 4/2006(4):7-11.

121. Schmitt C, Wagner GG. Kinderlosigkeit von Akademikerinnen überbewertet.
Wochenbericht (from DIW Berlin, German Institute for Economic Research).
<http://econpapers.repec.org/RePEc:diw:diwwob:73-21-1>. 2006; 73(21):313-317.

7. Thesen

1. In Deutschland beträgt die nach alter Europabevölkerung altersstandardisierte Inzidenzrate (je 100.000 Personenjahre) der primären Schilddrüsenmalignome bei Frauen 7,4 und bei Männern 3,1. Nach histologischen Gruppen unterteilt, ergeben sich folgende altersstandardisierte Inzidenzraten: Bei den papillären Karzinomen (PTC) für Frauen 5,5 und für Männer 1,8. Bei den follikulären Karzinomen (FTC) für Frauen 1,1 und für Männer 0,5. Bei den medullären Karzinomen (MTC) für Frauen 0,3 und für Männer 0,2. Bei den anaplastischen Karzinomen (ATC) für Frauen 0,2 und für Männer 0,2.
2. Daraus ergeben sich folgende altersstandardisierte Geschlechtsverteilungen (F:M): Alle primären Schilddrüsenmalignome zusammen 2,4:1, PTC 2,9:1, FTC 2,1:1, MTC 1,5:1 und ATC 0,9:1.
3. Die altersstandardisierte Inzidenzrate der Schilddrüsenmalignome ist in Ostdeutschland von 1961-65 zu 2001-06 bei Frauen um das 5,8-fache und bei Männern um das 4,1-fache gestiegen. Im Saarland war von 1971-75 zu 2001-06 bei Frauen ein 2,2-facher und bei Männern ein 2,0-facher Anstieg zu beobachten. Der größte Anteil dieses Anstiegs war auf die jüngeren Altersgruppen zurückzuführen, so stieg bei den 30-49-jährigen Frauen in Ostdeutschland (1961-65 vs. 2001-06) die altersspezifische Rate um das 11,8-fache, bei den 50-69-jährigen Frauen um das 4,9-fache und bei den ältesten Frauen (70+) „nur“ um das 1,9-fache. Bei Frauen im Saarland (1971-75 vs. 2001-06) zeigte sich ähnliches: 30-49-jährige Frauen erfuhren einen 4,1-fachen Anstieg der Inzidenz, 50-69-Jährige einen 1,6-fachen Anstieg und die Gruppe der ältesten Frauen (70+) eine Reduktion der registrierten Inzidenzrate um das 1,3-fache.
4. Aus Autopsiestudien ist eine hohe Prävalenz an okkulten Schilddrüsenkarzinomen (fast immer papillären Typs) von 7,8 % bis 35,6 % bekannt.
5. Bei den Frauen in Ostdeutschland sank das mediane Alter aller primären Schilddrüsenmalignome von 65,0 Jahren (1961-65) auf 55,0 Jahre (2001-06). Bei den Männern in Ostdeutschland entsprechend von 63,0 auf 57,0 Jahre. Im Vergleich zu Ostdeutschland lag das mediane Alter im Saarland meist etwas niedriger. Zu Beginn der Beobachtungszeiträume war der Altersmedian der Frauen in Ostdeutschland und im Saarland höher und zum Ende niedriger als bei den Männern.

6. Ein Großteil des Inzidenzratenzuwachses der primären Schilddrüsenmalignome ist auf die Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) zurückzuführen. In Ostdeutschland sind die altersstandardisierten Inzidenzraten (je 100.000 Personenjahre) der PTC bei den Frauen von 1,4 (1981-84) auf 4,9 (2001-06) angestiegen; bei den Männern von 0,4 auf 1,8. Im Saarland stieg die Rate bei Frauen von 4,0 (1991-95) auf 4,5 (2001-06), bei Männern entsprechend von 1,2 auf 1,6.
7. Bei Unterteilung nach T-Stadien konnte bei PTC mit T1+T2 wie auch PTC mit T3+T4 eine leichte Zunahme der Inzidenzrate wahrgenommen werden. Gleichzeitig sank die Rate an unbekanntem T-Stadium. Bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen zeigte sich sowohl in den Stadien T1+T2 wie auch T3+T4 eine leichte Abnahme der Inzidenz. Stärker noch nahm bei den FTC die Rate an unbekanntem T-Stadium (Tx) ab. Der kurze Zeitraum dieser T-Stadium-Trend-Analyse ist jedoch zu kurz für weitere Interpretationen.
8. Bei den PTC haben die Befunde, die in das T-Stadium 1 eingeordnet wurden, bei Frauen einen Anteil von 63,2% und bei Männern von 54,3%. Gleichzeitig lag das mediane Alter der T1-Befunde über dem medianen Alter der im Durchmesser größeren Befunde im T-Stadium 2. Dies deutet, zusammen mit dem Wissen um ihre außerordentlich hohe Prävalenz, auf eine lange wachstumsstabile Bestehensphase der papillären Karzinome hin. Man kann davon ausgehen, dass ein Teil dieser T1-PTC v.a. durch verbesserte klinische und pathologische Diagnostikmethoden detektiert wurde und ohne ihre Entdeckung wahrscheinlich nicht klinisch auffällig geworden wäre.
9. Es existieren Hinweise, dass auch größere PTC (T3) und/oder PTC mit Infiltration der Organkapsel (T4) in ihrer Inzidenzrate zugenommen haben – was darauf schließen ließe, dass nicht nur eine verbesserte Diagnostik zur insgesamt gestiegenen Inzidenzrate der papillären Schilddrüsenkarzinome geführt hat. Als mögliche weitere beitragende Faktoren kommen Umwelttoxine mit hormonähnlichen Wirkungen sowie weitere hormonelle Einflüsse in Betracht. Ein Beitrag durch menschlich verursachte radioaktive Belastung ist zumindest für die Bevölkerung in Deutschland auszuschließen. Ein Einfluss von künstlicher Jodzufuhr auf die gestiegene Rate an gut-differenzierten papillären Schilddrüsenkarzinomen kann an dieser Stelle weder bestätigt, noch ausgeschlossen werden.

Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Marcus Kernbach
Geburtsdatum & -ort:	15. Januar 1985 in Halle an der Saale
1991-1995	Grundschule „Am Kirchteich“ in Halle an der Saale
1995-2004	Georg-Cantor-Gymnasium in Halle an der Saale, Gymnasium mit mathematisch-naturwissenschaftlichem Schwerpunkt, MINT-EC-Schule
2004-2005	Zivildienst an der „Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin“ im Universitätsklinikum Halle (Saale)
2005-2012	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ab 2013	Assistenzarzt in Weiterbildung an der „Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Plastische Operationen“ in den HELIOS Kliniken Schwerin

Marcus Kernbach,
Halle an der Saale, den 01. August 2013

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Marcus Kernbach,
Halle an der Saale, den 01. August 2013

Danksagung

1. Ich danke meiner Familie für die Unterstützung und Ermöglichung meines Studiums.
2. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Andreas Stang und den beteiligten Mitarbeitern aus dem Institut für Klinische Epidemiologie sowie dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik für die Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie der Unterstützung bei dessen Bearbeitung.
3. Vielen Dank an und für die großartige Frau an meiner Seite.
4. Und auch ein großes Danke an meine Kommilitonen Kathleen Schlör und Sven Kalbitz.