

Bei Frauen steigt die Inzidenz von diagnostiziertem malignem Schilddrüsenkrebs im Vergleich zu anderen Tumoren am schnellsten.

Trendentwicklungen Schilddrüsenkrebs – Inzidenzanstieg oder Überdiagnose?

Das Schilddrüsenkarzinom ist der am häufigsten vorkommende endokrine Krebs und macht etwa 95 % dieser bösartigen Tumoren aus. Die Inzidenz dieser Krebsart hat sich in den letzten drei Jahrzehnten dramatisch erhöht.

Arten

Üblicherweise werden Schilddrüsenkarzinome nach ihrer histologischen Ursprungszelle klassifiziert (siehe Kasten) und auch, ob sie gut differenziert (papillär und follikulär) oder schlecht differenziert (medullär und anaplastisch) sind, wobei für letztere eine schlechtere Prognose besteht.

Das papilläre Karzinom ist das häufigste Schilddrüsenkarzinom (70–80 %). Es ist auch die häufigste Art bei Frauen und Personen unter 45. Es hat normalerweise eine hervorragende Prognose und ist meist lokal begrenzt.

Das follikuläre Karzinom ist Ursache von etwa 10 % aller Schilddrüsenkarzinome. Das Alter bei der Diagnose ist meist höher als beim papillären Typ und betrifft wiederum Frauen häufiger als Männer. Das Hürthle-Zell-Karzinom ist eine aggressive Unterart.

Das medulläre Karzinom macht etwa 3–10 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Etwa 70 % der Fälle treten im fortgeschrittenen Lebensalter (>50) auf. Bei jüngeren Patienten besteht fast immer eine starke familiäre Vorbelastung.

Das anaplastische Karzinom ist ein extrem aggressiver Tumor, der weniger als 5 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht. Es tritt normalerweise bei älteren Personen auf.

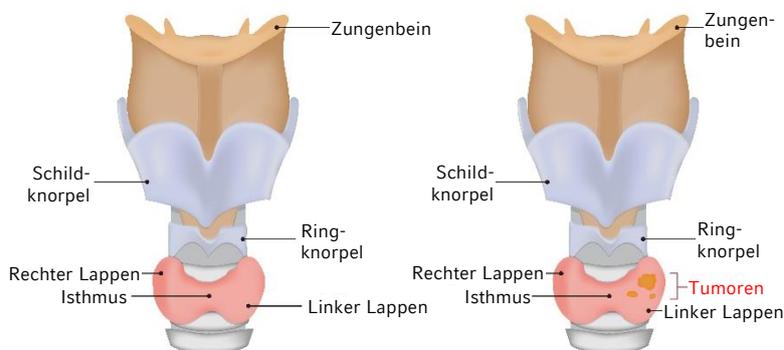
Das primäre Lymphom macht weniger als 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus, wobei Non-Hodgkin-B-Zell-Tumoren am häufigsten auftreten.

Ursachen/Risiken

Die bekannteste direkte Ursache für Schilddrüsenkrebs ist die Einwirkung ionisierender Strahlung. Bei Überlebenden der Atombombenabwürfe über Japan wurde er als erste Art eines soliden Tumors festgestellt. Ähnliche Tumoren traten in Gegenden auf, die durch die Testgebiete im Pazifik radioaktivem Fallout ausgesetzt waren sowie in der Ukraine nach der Katastrophe von Tschernobyl 1986. Die Schilddrüse ist

Gesunde Schilddrüse

Schilddrüsenkarzinom



Bild, das mit Lizenz von Shutterstock.com verwendet wird

Gesunde Schilddrüse im Vergleich zu Schilddrüsenkarzinom

gegenüber Strahlung besonders empfindlich, da sie bei der Produktion von Schilddrüsenhormonen radioaktives Fallout-Jod anreichert¹.

Auch viele Anwendungen in der Medizin gehen mit einer Strahlenbelastung einher, insbesondere beim Röntgen und bei CT-Scans, und das Risiko, dass dies im späteren Leben Krebserkrankungen auslöst, ist besonders bei Kindern problematisch. So wird in den USA beispielsweise von 1.000 künftigen Fällen von Schilddrüsenkrebs infolge solcher Untersuchungen im Jahr 2007 ausgegangen². Daher ist in vielen Gesundheitssystemen ein Schilddrüsenchutz gesetzlich vorgeschrieben, wenn „routinemäßige“ – jedoch notwendige – radiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Ernährung kann in zweifacher Weise eine Rolle spielen: Ein anhaltender Jodmangel löst einen Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) aus, was wiederum zu einer vermehrten Bildung von Thyreoidea-Follikelzellen führt. Aus Gebieten mit ausgeprägtem Jodmangel werden mehr follikuläre als papilläre Karzinome gemeldet. Das TSH spielt hier eine entscheidende Rolle, was die verbesserten Überlebenschancen und eine verringerte Rückfallquote bei Schilddrüsenkrebs bei Patienten belegen, die mit TSH-Suppressiva wie etwa L-T4 behandelt wurden. Adipositas und das damit verbundene Problem der Insulinstörung scheinen ebenfalls deutliche Risikofaktoren zu sein. Eine Studie ergab, dass bei 50 % der Patienten mit papillärem Karzinom eine Insulinresistenz vorlag. Insgesamt sieht es so aus, als ob für jedes 1 kg/m² beim BMI das Risiko für Schilddrüsenkrebs um 1 % steigt und insbesondere bei Frauen ist das Risiko erhöht³.

Eine der Hauptfunktionen der Schilddrüse ist die Produktion und Regulierung der Ausschüttung von Hormonen (Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3)), die der Regulierung des Stoffwechsels dienen. Angesichts der Geschlechterungleichheit haben viele Forscher spekuliert, ob nicht andere Hormone, insbesondere Östrogen und Progesteron, eine Rolle bei der Entstehung von Schilddrüsenkrebs spielen könnten. Jüngere Studien legen inzwischen ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Isoformen des Östrogenrezeptors (ER), α und β , nahe, das tatsächlich dafür verantwortlich sein könnte, Zellanomalien in der Drüse auszulösen.

Genetik

Genetische Faktoren erhöhen ebenfalls das Risiko, an Schilddrüsentumoren zu erkranken. Etwa 6 % der malignen

papillären Tumoren sind familiär bedingt und bis zu 30 % der medullären Krebserkrankungen haben eine erbliche Komponente. Beim Vorhandensein bestimmter Syndrome besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, Schilddrüsenkrebs zu entwickeln. Dazu gehören das Gardner- und das Cowden-Syndrom, das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom und die multiple endokrine Neoplasie (MEN) der Typen 2a und 2b⁴.

Umweltfaktoren

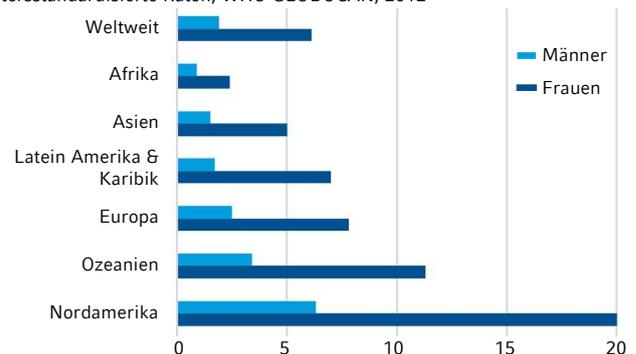
Andere Umweltfaktoren, insbesondere Chemikalien, könnten einen Anstieg von Mutationen erklären – vor allem die Nitratkontamination von Trinkwasser und die Verwendung von Pestiziden wie etwa polybromierte Diphenylether, die entweder das Krebsrisiko erhöhen oder zu einer Proliferation von Schilddrüsenzellen führen können⁵.

Inzidenz

Weltweit steht Schilddrüsenkrebs mit 298.000 diagnostizierten Fällen im Jahr 2012 an 16. Stelle der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen. Dabei handelt es sich bei 70–75 % der Patienten um Frauen⁶. Eigenartigerweise gibt es von allen Krebserkrankungen, die bei beiden Geschlechtern auftreten können (außer Brustkrebs) bei Schilddrüsenkrebs die größte Ungleichheit zwischen den Geschlechtern. Allerdings tritt der Krebs bei Männern zu einem späteren Zeitpunkt auf und hat eine schlechtere Prognose.

Abb. 1: Inzidenzrate weltweit für Schilddrüsenkrebs

Altersstandardisierte Raten, WHO GLOBOCAN, 2012



Prognosen

Es wird prognostiziert, dass bis 2035 die diagnostische Inzidenzrate in Großbritannien um 74 % bei Männern und 77 % bei Frauen steigen wird – der größte Anstieg unter allen Krebsarten. Dennoch wird er in Großbritannien eine seltene

¹ Vgl. IGLESIAS, 2017

² Vgl. PELLEGRITI, G. et al., vol 2013

³ Vgl. STEELE CB, et al., 2005–2014.

⁴ Vgl. BUTLER, C, 2014

⁵ Vgl. PELLEGRITI, G. et al., vol 2013

⁶ Vgl. CANCER RESEARCH UK, 2018.

Krebsart bleiben (nur 1–2 % aller Krebsdiagnosen), mit nur etwa 6.800 Betroffenen, nach 3.388 Betroffenen im Jahr 2014⁷.

Dieses Muster eines Inzidenzanstiegs kommt weltweit vor. In den Vereinigten Staaten hat sich die Anzahl der Fälle seit den 1980er Jahren auf über 57.000 verdreifacht⁸. In Frankreich hat sich die Rate im gleichen Zeitraum um 8–9 % pro Jahr erhöht und in Japan sind die Raten seit Mitte der 1970er Jahre bei Männern um 52 % und bei Frauen um 86 % in die Höhe gegangen⁹. Den dramatischsten Anstieg gab es in China; dort ist das Schilddrüsenkarzinom der am zweithäufigsten diagnostizierte Krebs bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe von 15–44 Jahren¹⁰.

Warum?

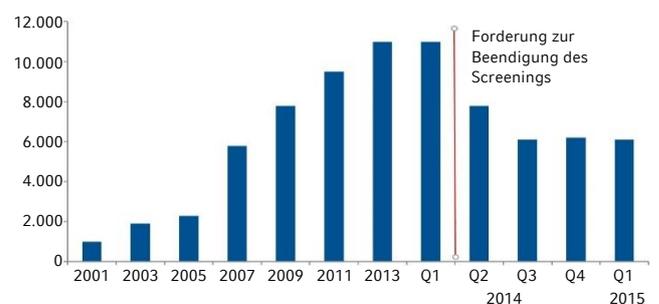
Bei mehr als zwei Dritteln der Erwachsenen findet man bei einer Ultraschalluntersuchung Knoten in der Schilddrüse (fast alle gutartig), ein Beispiel für „Wer sucht, der findet“¹¹. Daher überrascht es vielleicht nicht, dass in Südkorea nach Einführung eines Programms im Jahr 1999, bei dem sich Patienten darauf untersuchen lassen konnten, die Inzidenzrate für Schilddrüsenkrebs in die Höhe schoss, mit dem Ergebnis, dass 2011 die Rate der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome 15 Mal höher war als zu Beginn des Programms. Das veranlasste 2014 einen Interessenverband innerhalb der medizinischen Fachwelt Koreas (die „Physician Coalition for Prevention of Over-diagnosis of Thyroid Cancer“) zu der Forderung, das Screening unverzüglich einzustellen. Dieser Maßnahme folgte ein Rückgang der Diagnosen um 40 % innerhalb von 3 Monaten¹².

Dieser Trend wird auch weltweit beobachtet, wobei geschätzte 50–90 % der Schilddrüsenkarzinome (insbesondere bei Frauen) auf Überdiagnose zurückzuführen sind. Diese Überdiagnose ist besonders problematisch in Ländern, die sich bei der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen auf ein „Versicherungsmodell“ stützen. Loehrer et al. zeigten einen Anstieg um 26 % bei Thyreoidektomien zur Behandlung von Schilddrüsenkrebs in Massachusetts, als der staatliche Versicherungsschutz auf die Behandlung der Krankheit ausgeweitet worden war. Um dagegen anzukämpfen, gab die US Preventive Services Task Force (USPSTF) eine Empfehlung gegen das Screening auf Schilddrüsenkrebs (insbesondere die Verwendung von Ultraschalluntersuchungen) heraus und stellte damit praktisch fest, dass der

Schaden durch Behandlungen einen eventuellen langfristigen Nutzen aufhebt.

Wäre die Hypothese von der Überdiagnose der einzige Grund für den Anstieg der Inzidenz, müssten die Raten lediglich bei den geringfügigeren und weniger aggressiven Arten ansteigen. Aber die Inzidenz hat sich in den vergangenen 30 Jahren bei allen Arten um 3 % jährlich erhöht, wobei die Mortalität im gleichen Zeitraum bei allen Arten um 1,1 % pro Jahr und bei fortgeschrittenen papillären Karzinomen um 2,9 % p.a. anstieg¹³.

Abb. 2: Auswirkungen des Screenings in Südkorea*



* Koreanische Screeningdaten von Hyeong Sik Ahn: Durchschnittliche Anzahl von Patienten pro Quartal, die wegen Schilddrüsenkrebs operiert wurden.

Mortalität

In den USA liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Schilddrüsenkrebs insgesamt bei 98,1 % und variiert zwischen 99,9 % (68 % der Fälle) bei lokal begrenzten Erkrankungen und 55,3 % bei metastasierenden Erkrankungen (4 % der Fälle)¹⁴.

Papillärer Schilddrüsenkrebs, die häufigste Unterart des gut differenzierten Schilddrüsenkrebses, macht fast 90 % der Fälle aus und hat bei weitem die beste Prognose mit einer vollständigen 5-Jahres-Überlebensrate und 10-Jahres-Überlebensraten von 92–95 %¹⁵. Im Jahr 2007 zeigten Pelizzo et al., dass das Überleben in das zweite Jahrzehnt und darüber hinaus andauert¹⁶. Einige histologische Formen jedoch, vor allem die anaplastische Form, verursachen Symptome und wachsen und verbreiten sich sehr schnell. Die Überlebenszeit beträgt im Median 5 Monate und weniger als 20 % der Patienten überleben länger als ein Jahr. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 10 %^{17,18}.

⁷ Vgl. CANCER RESEARCH UK, 2018

⁸ Vgl. SCHARPF, J., 2017

⁹ Vgl. PELLEGRITI, G. et al., vol. 2013

¹⁰ Vgl. WANQING CHEN, et al., 2014

¹¹ Vgl. DAVIES, L., 2017

¹² Vgl. HYEONG SIK AHN & GILBERT WELCH, H., 2015

¹³ Vgl. SOSA, J., 2017

¹⁴ Vgl. BIBBINS-DOMINGO K. et al., 2017

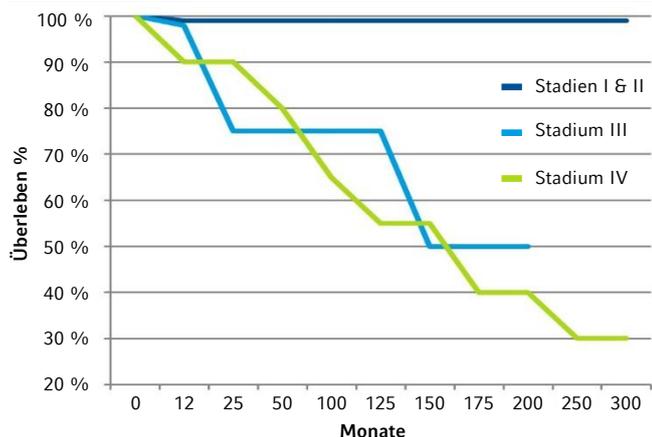
¹⁵ Vgl. SOSA, J., 2017

¹⁶ Vgl. PELIZZO, M.R. et al., 2007

¹⁷ Vgl. BROWN, T, et al., 2012

¹⁸ Vgl. O'NEILL, J.P. et al., 2013

Abb. 3: Überleben bei Schilddrüsenkrebs nach Stadium
(Kaplan-Meier-Kurven nach Pelizzo)



Versicherungsfälle

Dieser Anstieg der Inzidenz in der Bevölkerung spiegelt sich bei den Versicherungsfällen in bestimmten Märkten wider, insbesondere bei Produkten wie Critical-Illness-Policen. So ist dies tatsächlich angesichts des vorgenannten Screening-Situation in Südkorea der Fall und wird auch in China deutlich. In China macht das Schilddrüsenkarzinom bei einigen Portefeuilles 30–42 % aller Versicherungsfälle infolge von Krebs aus und überholt damit Brustkrebs als häufigste Ursache für Versicherungsansprüche. Dieser Trend ist auch in anderen Ländern für einige Critical-Illness-Portefeuilles zu beobachten. In Großbritannien ist Schilddrüsenkrebs beispielsweise der sechst häufigste Grund für Versicherungsfälle infolge von Krebs bei Frauen – dies zeigt zumindest unsere Erfahrung aufgrund von Zahlen unserer Niederlassungen in Shanghai und Großbritannien. Da überrascht es vermutlich nicht, dass die Association of British Insurers in ihren Mindeststandards für Critical Illness für das Jahr 2018 empfiehlt, papilläre Tumoren des Stadiums 1 von den Versicherungsleistungen bei Krebs auszuschließen.

Schlussfolgerung

Produktentwickler, Versicherungsmathematiker, Risiko- und Leistungsprüfer sollten sich darauf einstellen, zunehmend mit Schilddrüsenkrebs zu tun zu haben, insbesondere in Märkten, in denen ein präsymptomatisches Screening verbreitet ist. Der Anstieg ist hauptsächlich auf eine Überdiagnose von indolenten Tumoren zurückzuführen, wenngleich auch aufkommende Umwelteinflüsse Anteil am Anstieg der Inzidenz haben könnten. Während bestimmte Arten des Schilddrüsenkrebses lebensbedrohlich und aggressiv sein

können, hat die Erkrankung in vielen Fällen kaum Auswirkungen auf die Lebenserwartung und sollte nicht als „Critical Illness“ eingestuft werden.

Kontakt



Paul Edwards

Manager, Medical Risk Research

Tel. + 44 20 3206-1736

paul.edwards@hannover-re.com

Quellenverzeichnis

- BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force JAMA May 9, 2017 Volume 317, Number 18
- BROWN, T. et al Occupation cancer in Britain: Remaining cancer sites: brain, bone, soft tissue sarcoma and thyroid British Journal of Cancer, 2012, 107, S85-S91
- BUTLER, C. 'Thyroid Cancer: evidence-based review' Internal Hannover Re UK Life Branch document, March 2014
- CANCER RESEARCH UK, <http://www.cancerresearchuk.org>, Accessed May 2018.
- DAVIES, L. The USPSTF recommendation on Thyroid cancer, don't check your neck; editorial JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery August 2017, Vol 143, No 8
- HYEONG SIK AHN & GILBERT WELCH, H., 'South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Turning the Tide N Engl J Med 2015; 373:2389-2390 December 10, 2015
- IGLESIAS, M.L. Radiation-induced thyroid cancer Arch Endocrinol Metab 2017 Mar-Apr; 61(2):180-187
- LOEHRER AP Association of Insurance Expansion With Surgical Management of Thyroid Cancer JAMA Surg. 2017 Aug 1;152(8):734-740
- O'NEILL, J.P. et al. Anaplastic thyroid cancer Oral Oncology, 2013, 49, 702-706
- PELIZZO, M.R. et al. Natural History, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer, 37 years of experience on 157 patients EJSO, 2007, 33, 493-497
- PELLEGRITI, G. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer; an update on epidemiology, Journal of Cancer Epidemiology, vol 2013,965212
- SCHARPF, J. Achieving active surveillance for thyroid cancer – not a euphemism for watching a ticking time bomb JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery, August 31 2017
- SOSA, J. Striving for Clarity about the Best Approach to Thyroid Cancer Screening and Treatment: an Editorial JAMA Surgery August 2017 Volume 152, Number 8
- STEELE CB, THOMAS CC, HENLEY SJ, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66:1052–1058. DOI
- WANQING CHEN, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 Chinese Journal of Cancer Research

Folgen Sie der Hannover Rück-Gruppe – zu der auch E+S Rück gehört – auf LinkedIn und bleiben Sie über Neuigkeiten aus der Welt der Personen-Rückversicherung auf dem Laufenden.