

Maligne Tumoren der Schilddrüse

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, J. Engel

Karzinome mit Follikelzellursprung

Klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome sind mit einer jährlichen weltweiten Neuerkrankungsrate (altersstandardisierte Rate, Weltstandard – ASR(W)) von 1,9/100 000 bei Männern (0,9% aller Tumoren) und 6,1/100 000 bei Frauen (3,5% aller Tumoren) seltene Tumoren [1]. Trotz einer Zunahme der Inzidenz mit dem Alter bis zu einem Altersgipfel im Alter von 60–65 Jahren sind Schilddrüsenkarzinome jedoch im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen relativ häufig [2, 3]. Das Deutsche Kinderkrebsregister berichtet für die Jahre 2005–2014 von 142 Erkrankungsfällen < 15 Jahre, bei 55 Jungen und 87 Mädchen ein Geschlechtsverhältnis m/w von 0,6 [4]. Für das deutsche Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten des Jahres 2012 (Tabelle 1) liegt das Geschlechtsverhältnis m/w bei 0,4.

Schätzungen für Deutschland [5] gehen für die Jahre 2011/2012 von einer rohen Inzidenz von 4,7 bzw. 4,6/100 000 für Männer (absolut 1830 bzw. 1820 Patienten, 0,7% aller Tumoren) und 11,1 bzw. 10,7/100 000 für Frauen (absolut 4540 bzw. 4390 Patientinnen, 1,9% aller Tumoren) aus. Das Tumorerregister München (TRM) weist steigende rohe Inzidenzen bis zu 8,1/100 000 für Männer im Jahr 2009 (Weltstandard 5,6/100 000) und bis zu 21,1/100 000 (Weltstandard 14,5/100 000) für Frauen im Jahr 2008 aus [3]. Mehrheitlich wird dieser Anstieg durch eine Zunahme der papillären Schilddrüsenkarzinome verursacht. Weitere epidemiologische Parameter für Deutschland, zusammengetragen aus verschiedenen Quellen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Beim Schilddrüsenkarzinom werden neben selteneren Formen fünf wichtige histopathologische Hauptgruppen unterschieden: das papilläre Karzinom (auch mit follikulären Herden), das follikuläre Karzinom (inkl. dem sog. Hürthle-Zell-Karzinom), das medulläre Karzinom, das gering differenzierte

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen zum Schilddrüsenkarzinom (ICD-10 C73, inkl. DCO-Fälle*).

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland ^a (absolut)	2012	1820	4390
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a (%)	2012	0,7	1,9
Rohe Inzidenz (Deutschland ^a) je 100 000/Jahr	2012	4,6	10,7
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3
Inzidenz (Deutschland ^a) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3

Tabelle 1. Fortsetzung.

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Rohe Inzidenz (TRM ^b) je 100 000/Jahr	2012	6,3	12,5
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,7	10,1
Inzidenz (TRM ^b) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	4,6	14,3
Alter (C73 ohne DCO)			
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland ^a) (Jahre)	2012	56	51
Mittleres Erkrankungsalter (TRM ^b) (Jahre)	2012	57	51
Erkrankungsalter (TRM ^b) (10 %-/90 %-Perzentil***) (Jahre)	2012	37/74	30/70
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM ^b) (Jahre)	2012	75	79
Überleben			
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland ^a) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2011/2012	93,7/93,3	97,0/96,5
5-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	87,7/93,2	93,6/96,7
10-Jahres-Überlebensrate (TRM ^b) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	80,3/91,9	88,1/94,8
Sterbefälle			
Jährliche Sterbefälle in Deutschland ^a (absolut)	2012	330	419
Anteil an krebisbedingten Sterbefällen in Deutschland ^a (%)	2012	0,3	0,4
Rohe Mortalität (Deutschland ^a) je 100 000/Jahr	2009	0,8	1,0
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	0,6	0,5
Mortalitätsrate (Deutschland ^a) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,3
Rohe Mortalität (TRM ^b) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,6
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	1,1	0,9
Mortalitätsrate (TRM ^b) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,7	0,6

* DCO: death certificate only – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung

** ASR: age-standardised rate

*** Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf: 10 % der Erkrankten sind jünger als x Jahre, 10 % sind älter als y Jahre.

^a Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012 [5]

^b Tumorregister München (TRM) [3]

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Einwohner auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (Relative Survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Karzinom und das undifferenzierte (anaplastische) Karzinom [6]. Die Beurteilung der Stadien (p)T1 und (p)T2 im zeitlichen Trend wird erschwert durch die Änderung der Klassifikation im Jahr 2002 (TNM-Klassifikation, 6. Aufl.), mit der die Kategorie (p)T1 von „Tumoren ≤ 1 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ erweitert wurde auf „Tumoren ≤ 2 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ – ehemals (p)T2.

Die häufigsten malignen Schilddrüsentumoren sind die papillären Schilddrüsenkarzinome (50–80%). Sie treten auch in Nichtjodmangelgebieten häufig auf und überwiegen bei Frauen (2 : 1 bis 3 : 1) [7]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 53 Jahren für Männer bzw. bei 50 Jahren für Frauen; 10 % der Männer sind jünger als 34 Jahre (10 % der Frauen jünger als 31 Jahre), papilläre Schilddrüsenkarzinome können jedoch in jedem Lebensalter auftreten [8]. Im Kindesalter machen sie 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus [2].

Die follikulären Karzinome stellen in Jodmangelgebieten circa 30–40 % und in Nichtjodmangelgebieten ca. 5–15 % aller malignen Schilddrüsentumoren (im TRM liegt der Anteil bei ca. 13 % [9]). Sie treten häufiger bei Frauen als bei Männern und durchschnittlich zehn Jahre später als papilläre Schilddrüsenkarzinome auf [10].

Gering differenzierte (inklusive insulärer) Schilddrüsenkarzinome werden in geografisch unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (0–4%). Auch dieser Karzinomtyp wird etwas häufiger bei Frauen als bei Männern und vorwiegend im mittleren Lebensalter beobachtet [11].

Die undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinome finden sich besonders bei älteren Patienten (Median 73 J.), 25 % der Patienten sind jünger als 64 Jahre, dabei erkranken Frauen doppelt so häufig wie Männer [3].

Medulläre Schilddrüsenkarzinome machen circa 10 % aller malignen Schilddrüsentumoren aus (im TRM ca. 5 % [3]). Sie können sporadisch (bis 75 %) oder familiär (autosomal-dominant) auftreten [12]. Die sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome sind weltweit offenbar überall gleich häufig. Über ihre Ätiologie und Pathogenese ist nur wenig bekannt; ein Auftreten bei Hashimoto-Thyreoiditis ist wahrscheinlicher koinzidentell als in einem ursächlichen Zusammenhang zu sehen [13]. Medulläre Karzinome des familiären Typs sind eine

Hauptmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 [12].

Nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren

Primäre Schilddrüsenlymphome

Die meisten Fälle primärer Schilddrüsenlymphome finden sich bei Patienten mittleren oder höheren Alters: Das 7. Lebensjahrzehnt sowie Frauen gegenüber Männern (2 : 1 bis 8 : 1) sind bevorzugt betroffen [14].

Angiosarkome

Angiosarkome (maligne Hämangioendotheliome) sind in den Alpenländern, speziell in der Schweiz, beschrieben worden und machten dort bis zu 16 % [15], in nicht alpinen Regionen 2,3 % [16] aller malignen Schilddrüsentumoren aus. Die meisten Patienten sind über 60 Jahre alt mit langjährigem Kropfleiden.

Andere Sarkome

Andere Sarkome liegen als Einzelbeschreibungen vor: Fibro-, Lipo-, Leiomyo-, Osteo-, Chondrosarkome und maligne Hämangioperizytome [17].

Sekundäre Tumoren

Neben dem Einwachsen von Tumoren von außen (z. B. Larynxkarzinome) sind Metastasen in der Schilddrüse nicht selten; sie finden sich in Autopsien bei 2–17 % der malignen Schilddrüsenerkrankungen. Am häufigsten metastasieren Nierenkarzinome in die Schilddrüse, gefolgt von Karzinomen der Lunge, der Mamma und des Gastrointestinaltrakts sowie von malignen Melanomen [18].

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das TRM wurde 1978 gegründet und ist als klinisches Krebsregister seit 2007 für den Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit derzeit insgesamt 4,81 Mio. Einwohnern zuständig (<https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>). Seit 1998 sind die Daten des TRM bevölkerungsbezogen vollständig.

Die Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Einzugsgebiet des TRM zeigt Abbildung 1. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersaufteilung (hier in 5-Jahres-Abständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Männer sind mit einem medianen Alter von 56 Jahren bei Diagnosestellung etwas älter als Frauen (Median 52 Jahre). Die in Abbildung 1 ebenfalls dargestellte altersspezifische Inzidenz (durchgezogene Linien), jeweils bezogen auf 100 000 Männer bzw. Frauen der entsprechenden Altersgruppe, stellt das für Männer und Frauen unterschiedliche Erkrankungsrisiko dar und macht deutlich, dass das Risiko mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt. Das mediane Sterbealter liegt für Männer bei 74 Jahren, für Frauen bei 78 Jahren und zeigt die für die Mehrzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom gute Prognose.

Für das Jahr 2012 wurden im Einzugsgebiet des TRM altersstandardisierte Inzidenzraten (Europa-standard – ASR(E)) des Schilddrüsenkarzinoms für

Männer mit 5,4/100 000 und für Frauen mit 11,9/100 000 ermittelt. Damit liegen die Inzidenzen deutlich über den durch das Robert Koch-Institut geschätzten Werten für die gesamte Bundesrepublik (2012: männlich 3,8/100 000 bzw. weiblich 9,3/100 000 [5]) und weit über den weltweit ermittelten, allerdings nach Weltstandard standardisierten Inzidenzen (1,9/100 000 männlich bzw. 6,1/100 000 weiblich) [1].

Die verschiedenen histologischen Karzinomtypen verteilen sich bei den in den Jahren 1998 bis 2016 im TRM registrierten 6140 malignen Schilddrüsentumoren wie folgt: papilläre Karzinome 79,6%, follikuläre Karzinome 10,9%, medulläre Karzinome 4,85%, undifferenzierte und anaplastische Karzinome 2,9%. Bei den restlichen Patienten wurden mehrere Herde unterschiedlicher Histologie (multipel) oder andere histologische Formen diagnostiziert.

In die Survival-Analysen gehen alle Patienten mit klinischen Daten ein, keine DCO-Fälle. Es ist in allen Abbildungen zum Survival das sogenannte

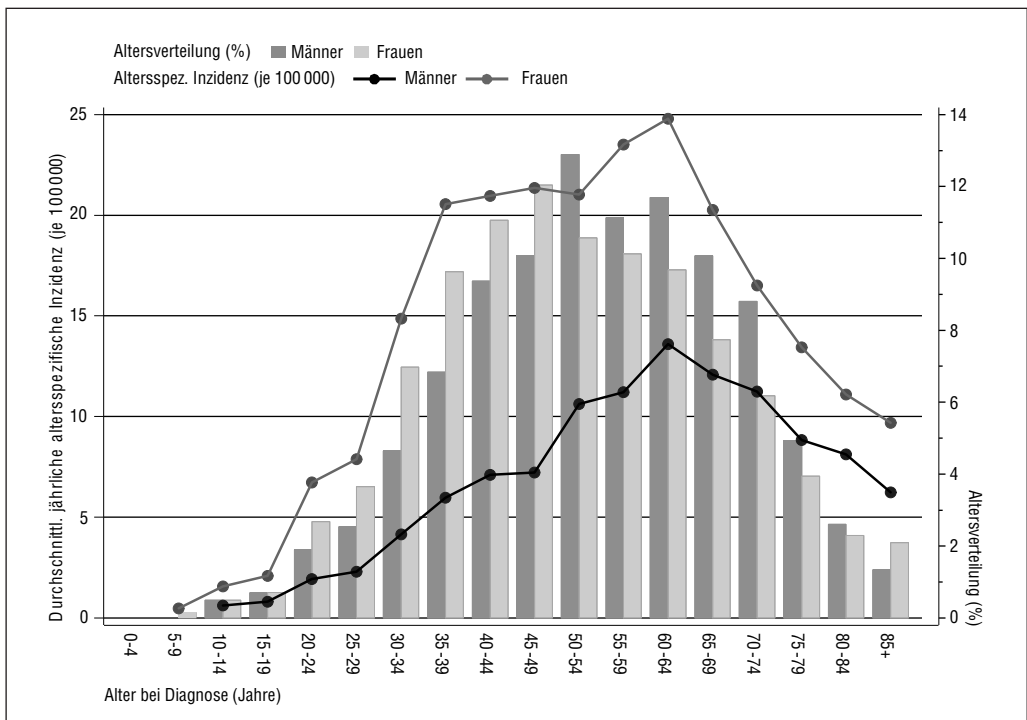


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 1420) und Frauen (n = 3398), 2007–2016 (Tumregister München).

relative Überleben dargestellt, nur Abbildung 5 zeigt das beobachtete Überleben nach Auftreten einer Progression. Das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der

sich aus dem Quotienten von beobachtetem (=Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht

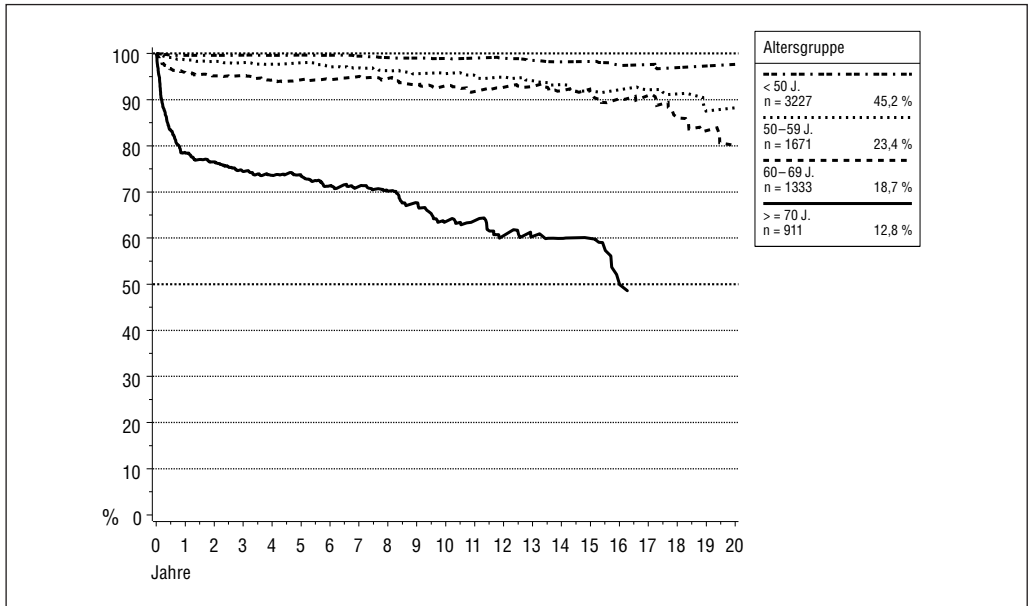


Abbildung 2. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter für die Jahrgangskohorte 1988–2016 (n = 7142).

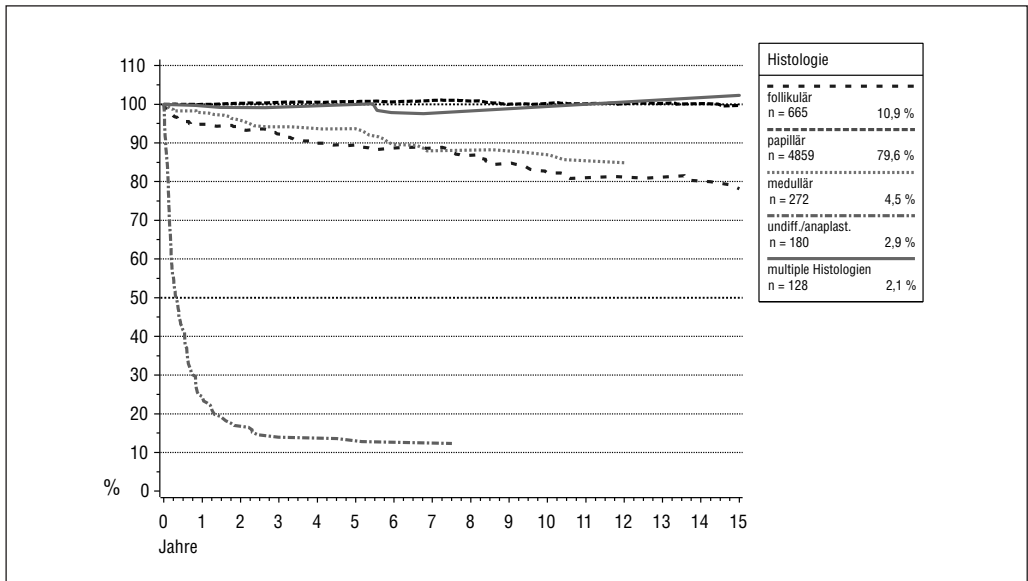


Abbildung 3. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie für die Jahrgangskohorte 1988–2016 (n = 6140).

identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patienten in die-

sem Kollektiv besser ist als das der deutschen Normalbevölkerung. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen alle

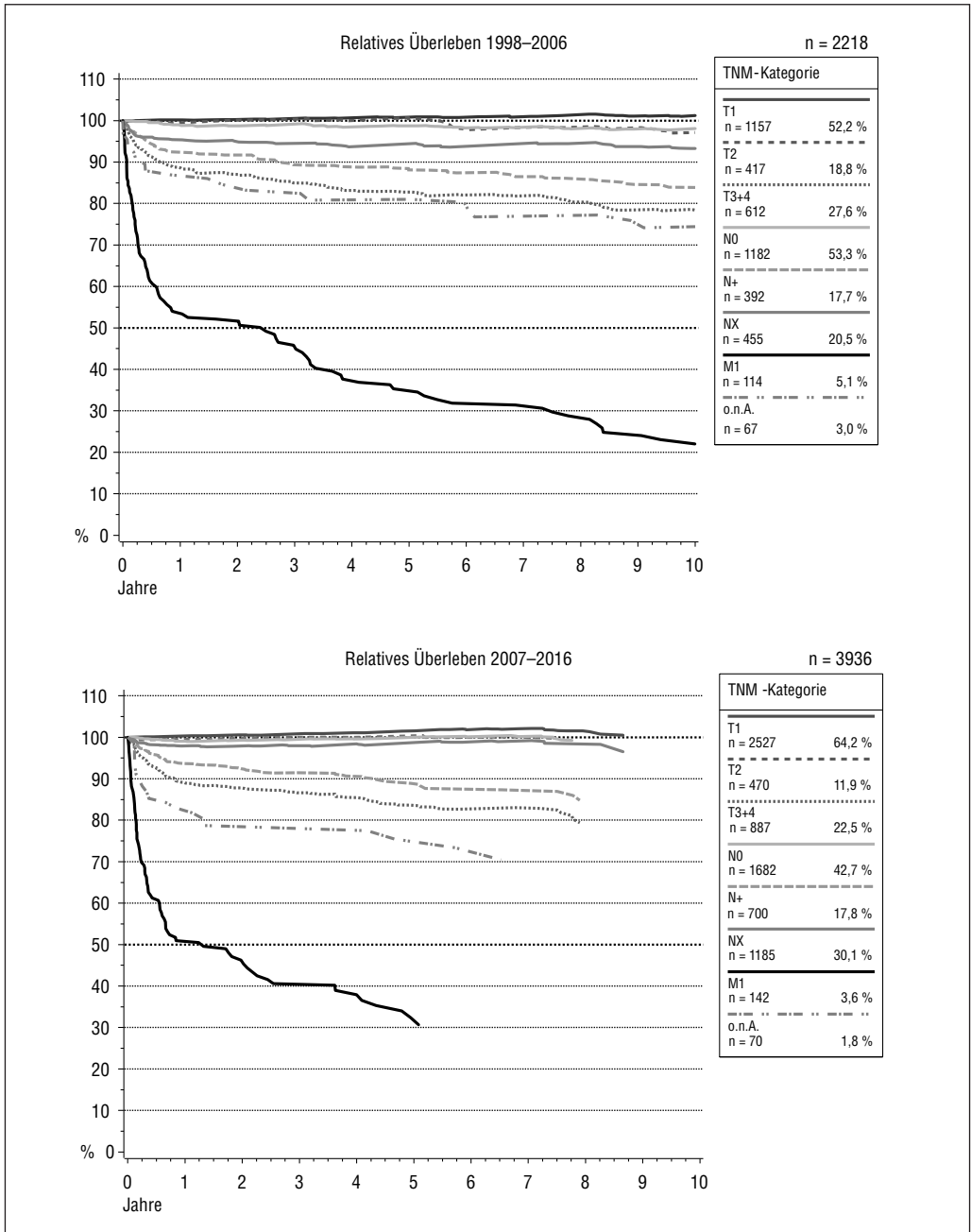


Abbildung 4. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der TNM-Kategorie für die Jahrgangskohorten 1998–2006 (n = 2218) und 2007–2016 (n = 3936).

Sterbefälle berücksichtigt. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen.

Die Abhängigkeit der Prognose von Histologie und Alter zeigen Abbildung 2 und Abbildung 3. Die mit Abstand günstigste Prognose hat die mit 79,6 % größte Gruppe der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (relatives 10-Jahres-Überleben 100,2 %); Patienten mit follikulärem Karzinom erreichen mit 82,3 % nach 10 Jahren die ungünstigste relative 10-Jahres-Überlebensrate. Beim undifferenzierten/anaplastischen Schilddrüsenkarzinom sind nach 5 Jahren noch 13 % der Patienten am Leben.

Für Männer ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 93,2 % etwas ungünstiger als für Frauen (96,7 %). Den Vergleich zu europäischen Überlebenszeiten ermöglicht eine Publikation im Rahmen der EUROCORE-5-Studie [19], wonach das relative 5-Jahres-Überleben für Männer bei 81 %, für Frauen bei 88 % liegt (Deutschland m/w 83%/90 %).

Die Analyse des relativen Überlebens nach den TNM-Kategorien für die Jahrgangskohorten 1998–

2006 und 2007–2016 anhand von 6154 Patienten (Abbildung 4) zeigt zum einen, dass die Mehrzahl der Patienten im prognostisch günstigen Stadium T1 diagnostiziert werden und dass für die Gruppe T1/2 ein relatives Überleben von ca. 100 % nach 10 Jahren beobachtet wird. Das Vorliegen von Fernmetastasen bei Diagnosestellung verschlechtert das relative Überleben nach 10 Jahren allerdings unabhängig von T- und N-Status auf 22 %, eine Zahl, die sich im jüngeren Kollektiv aufgrund der deutlich geringer werdenden Fallzahl (5,1 % versus 3,6 % M1) nicht bestätigen lässt. Das relative 5-Jahres-Überleben der 142 M1-Patienten der Jahrgänge 2007–2016 beträgt 31,7 %.

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 5. Unter dem jeweiligen Progressionstyp sind generell die Patienten subsumiert, für die die genannte Progression als erstes Ereignis im Krankheitsverlauf aufgetreten ist. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate ab Progression beträgt beim Lokalrezidiv 41,8 %, beim Lymphknotenrezidiv 71,8 % und nach Auftreten einer Metastase 36,1 %. Das durchschnittliche beobachtete 5-Jahres-Überleben ab Progression liegt bei 47,4 %.

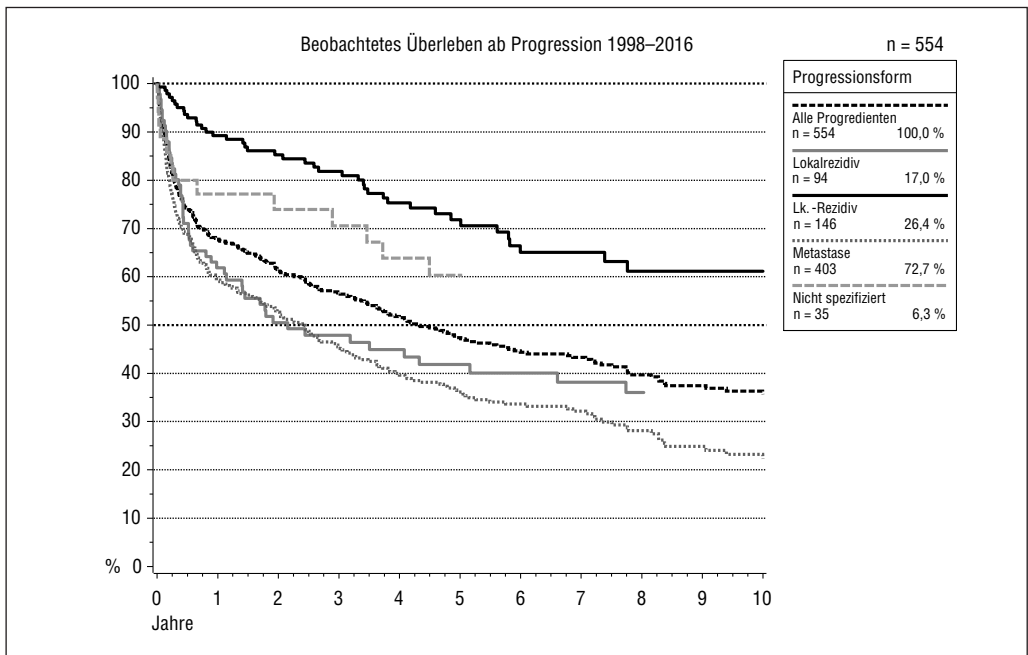


Abbildung 5. Beobachtetes Überleben ab Progression für Patienten diagnostiziert 1998–2016 (n = 554) abhängig von der Art der Progression.