

Inzidenzzunahme des Schilddrüsenkrebses weltweit – Ionisierende Strahlung und Nitrat als Ursachen

Christoph Reiners (Würzburg), Valentina Drozd (Minsk)



German WHO-Collaboration Center - Radiation
Emergency Preparedness Assistance Network,
Department of Nuclear Medicine
University of Wuerzburg, Germany

Foundation „Arnica“, Minsk

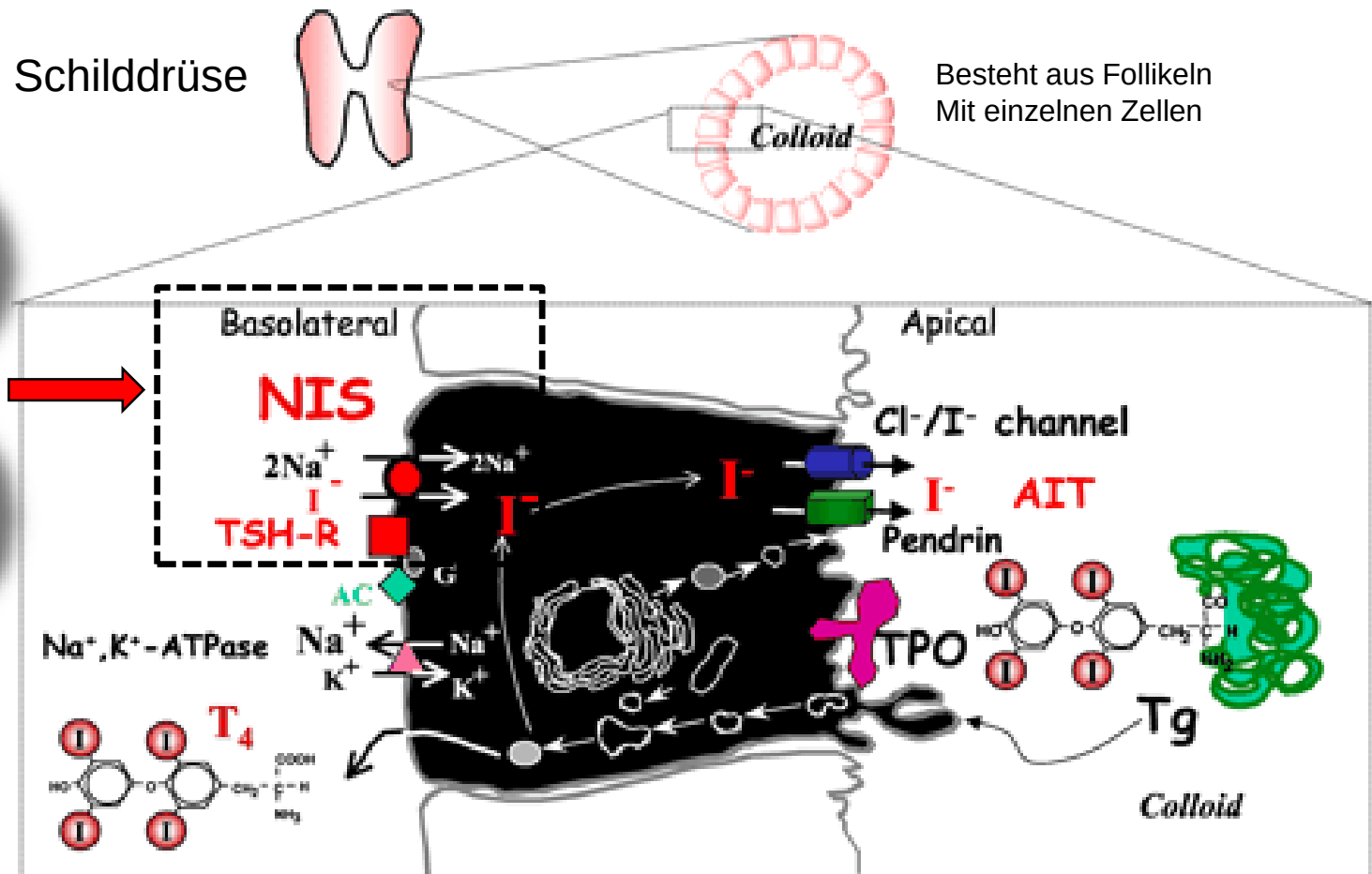


Inzidenzzunahme des Schilddrüsenkrebses weltweit – Ionisierende Strahlung und Nitrat als Ursachen

1. Risikorelevantes zur Schilddrüsenphysiologie
2. Epidemiologie und Prognose in Deutschland
3. Epidemiologie im internationalen Vergleich
4. Inzidenzzunahme und einige Einflußfaktoren
 - Ethnische Unterschiede
 - Östrogene
 - Adipositas - Rauchen
 - Screeningeffekte
5. Strahlenexposition durch Atombombenabwürfe und Tschernobyl
6. Risikofaktoren PBDEs und Pestizide
7. Risikofaktor Medizinische Strahlenexposition ?
8. Einfluß von Strahlenexposition und Nitrat im Trinkwasser
9. Résumé



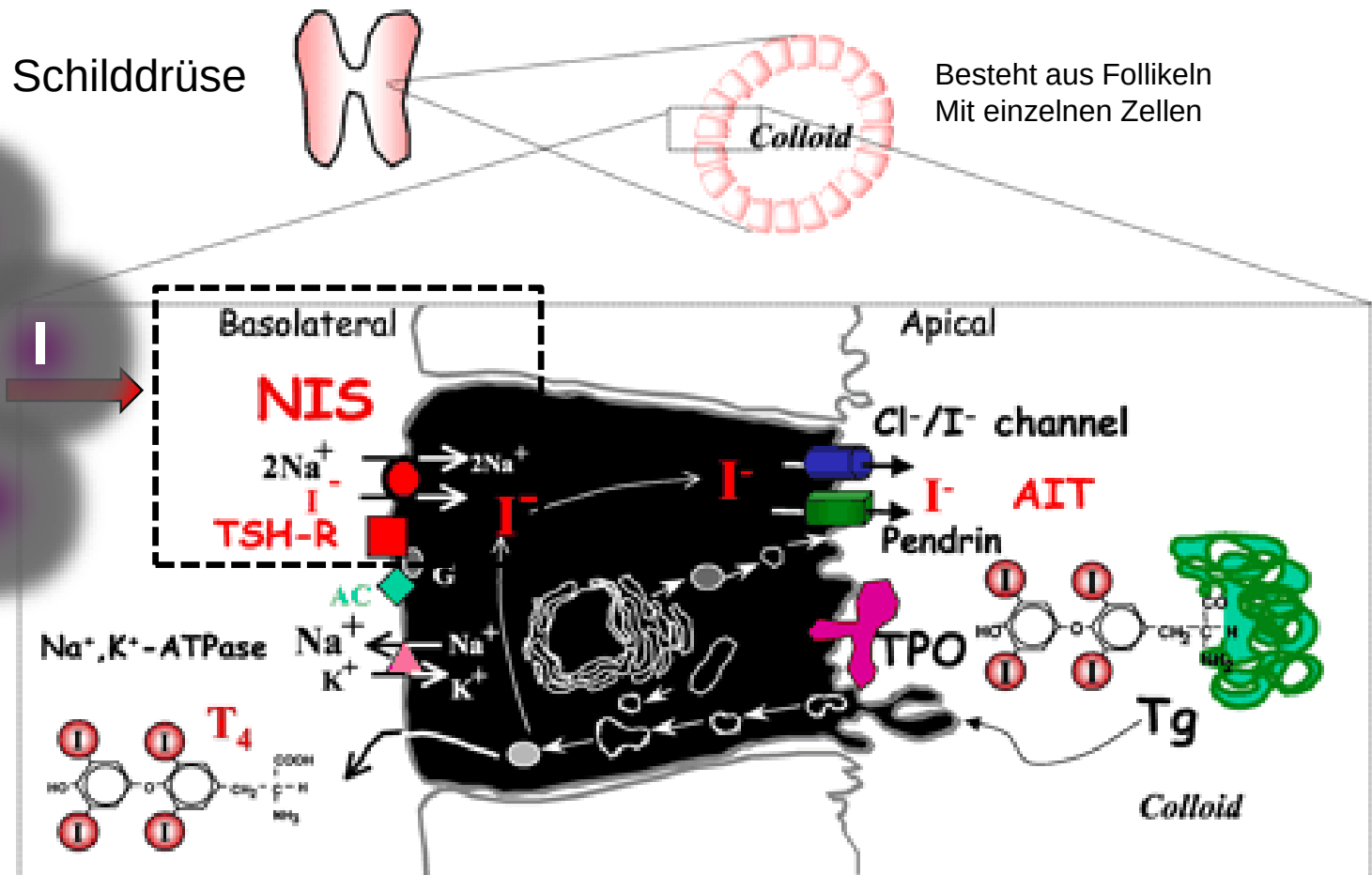
Inzidenzzunahme des Schilddrüsenkrebses weltweit – Physiologie der Schilddrüse I



Jodmangel führt zu Zellwachstum und
verbesserter Jodverwertung durch TSH

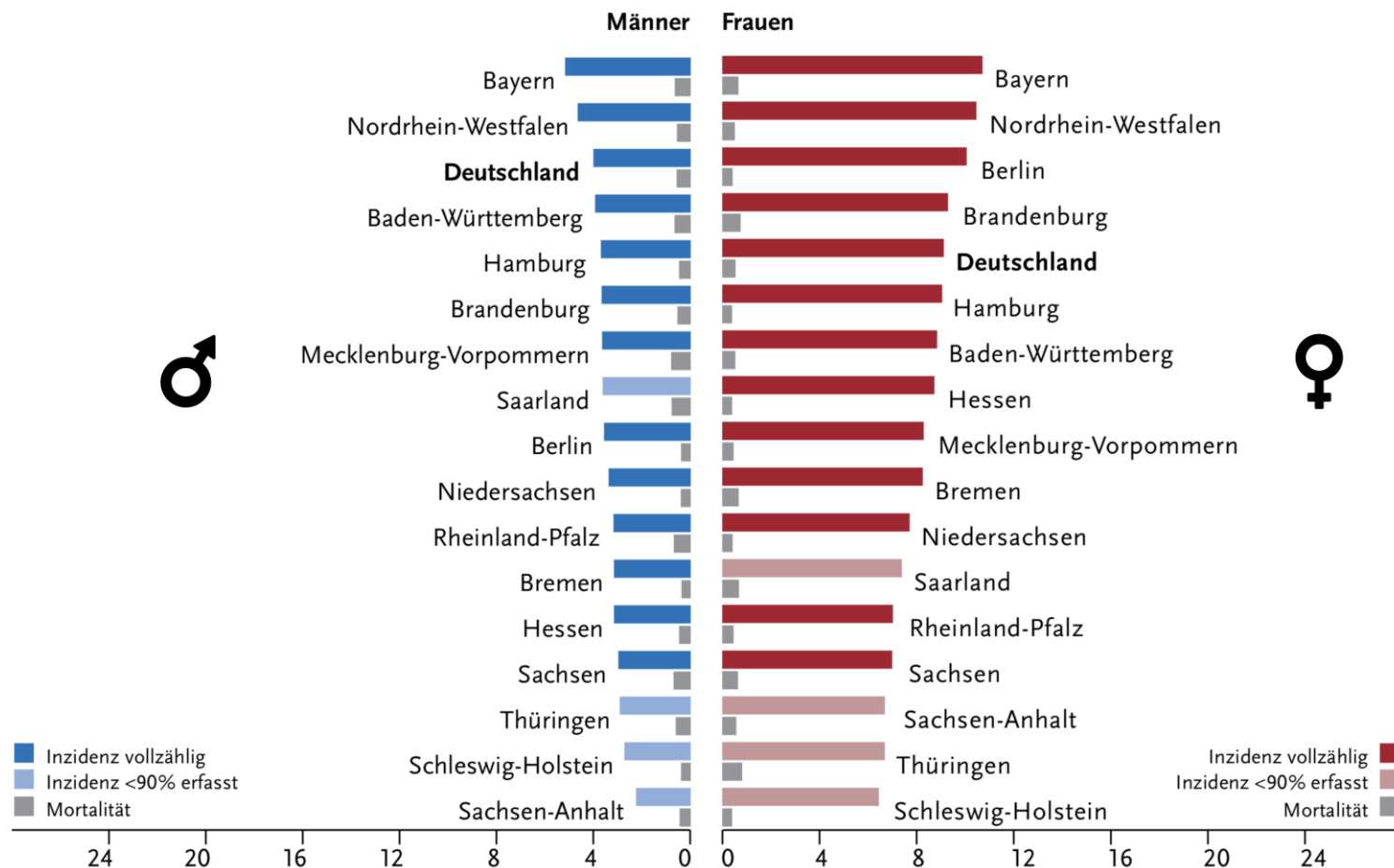


Inzidenzzunahme des Schilddrüsenkrebses weltweit – Physiologie der Schilddrüse II



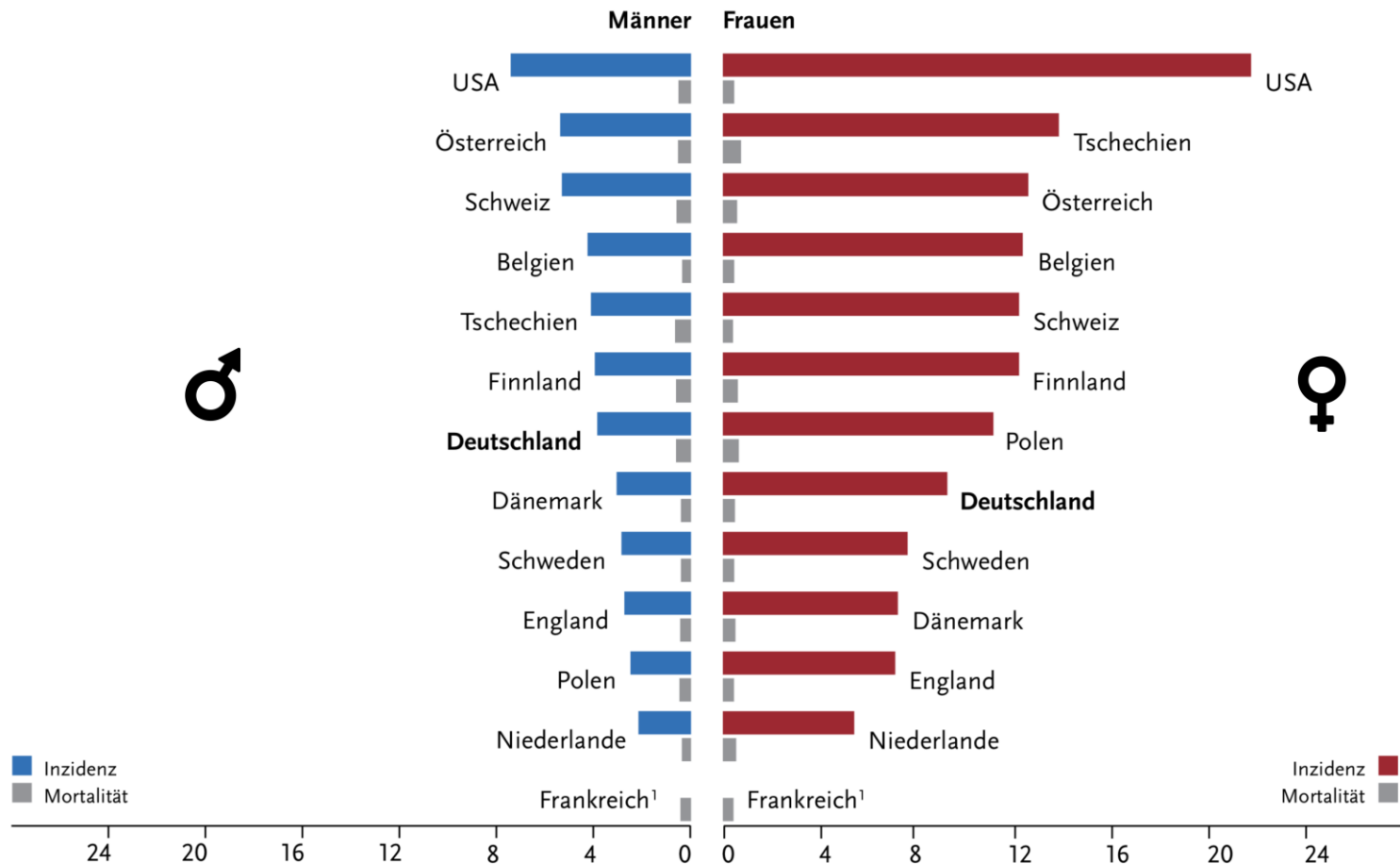
Schilddrüsenkarzinom: Überlebensraten in den Bundesländern

Erfasste altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in den Bundesländern, nach Geschlecht,
ICD-10 C73, 2013–2014
je 100.000 (Europastandard)



Schilddrüsenkarzinom: Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich, nach Geschlecht,
ICD-10 C73, 2013–2014 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang)
je 100.000 (Europastandard)

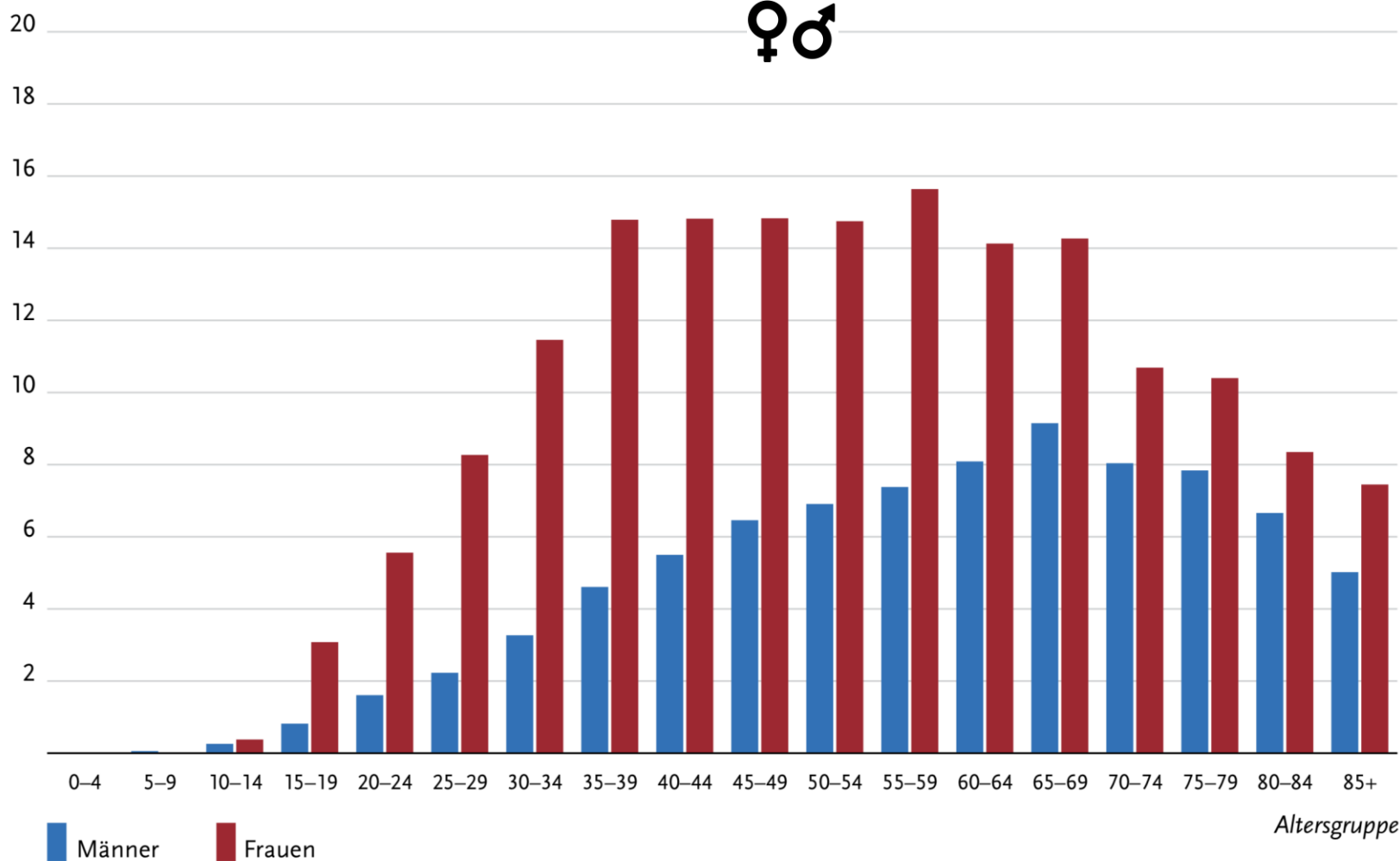


¹ keine Angaben zur Inzidenz vorhanden



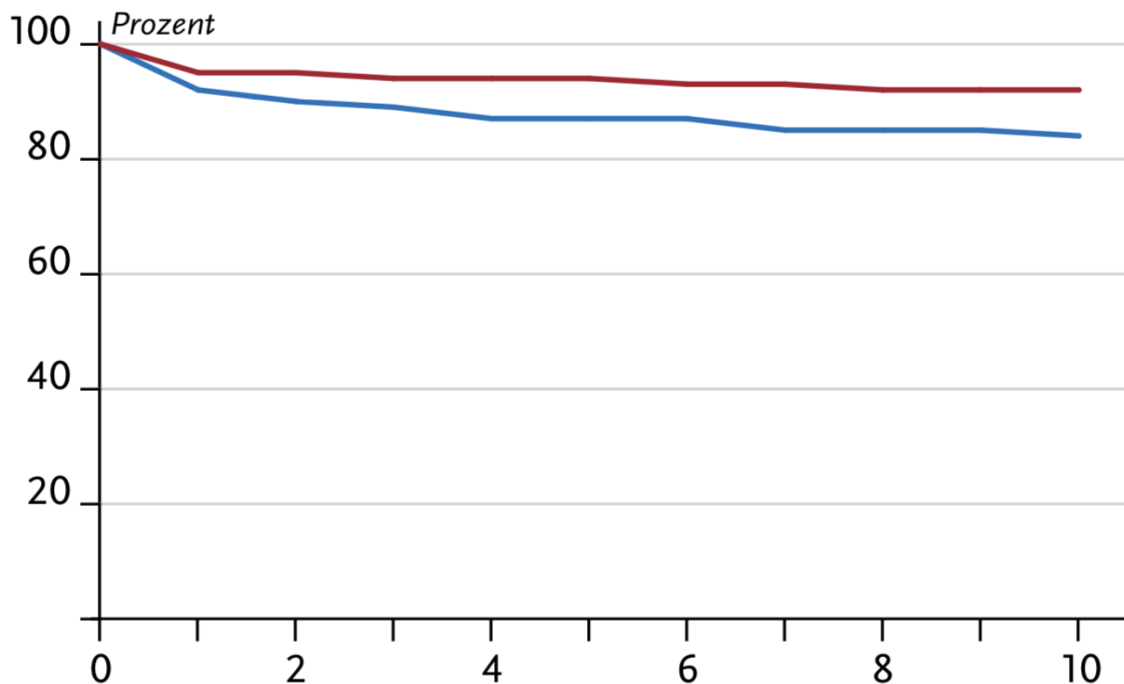
Schilddrüsenkarzinom: Altersverteilung in Deutschland

Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2013–2014
je 100.000

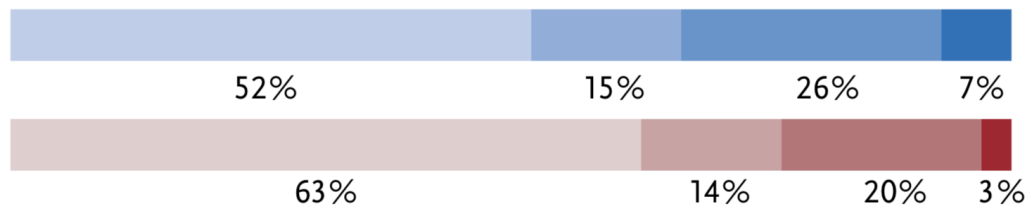


Schilddrüsenkarzinom: Überlebensraten in Deutschland

Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose,
nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2013–2014



♀♂

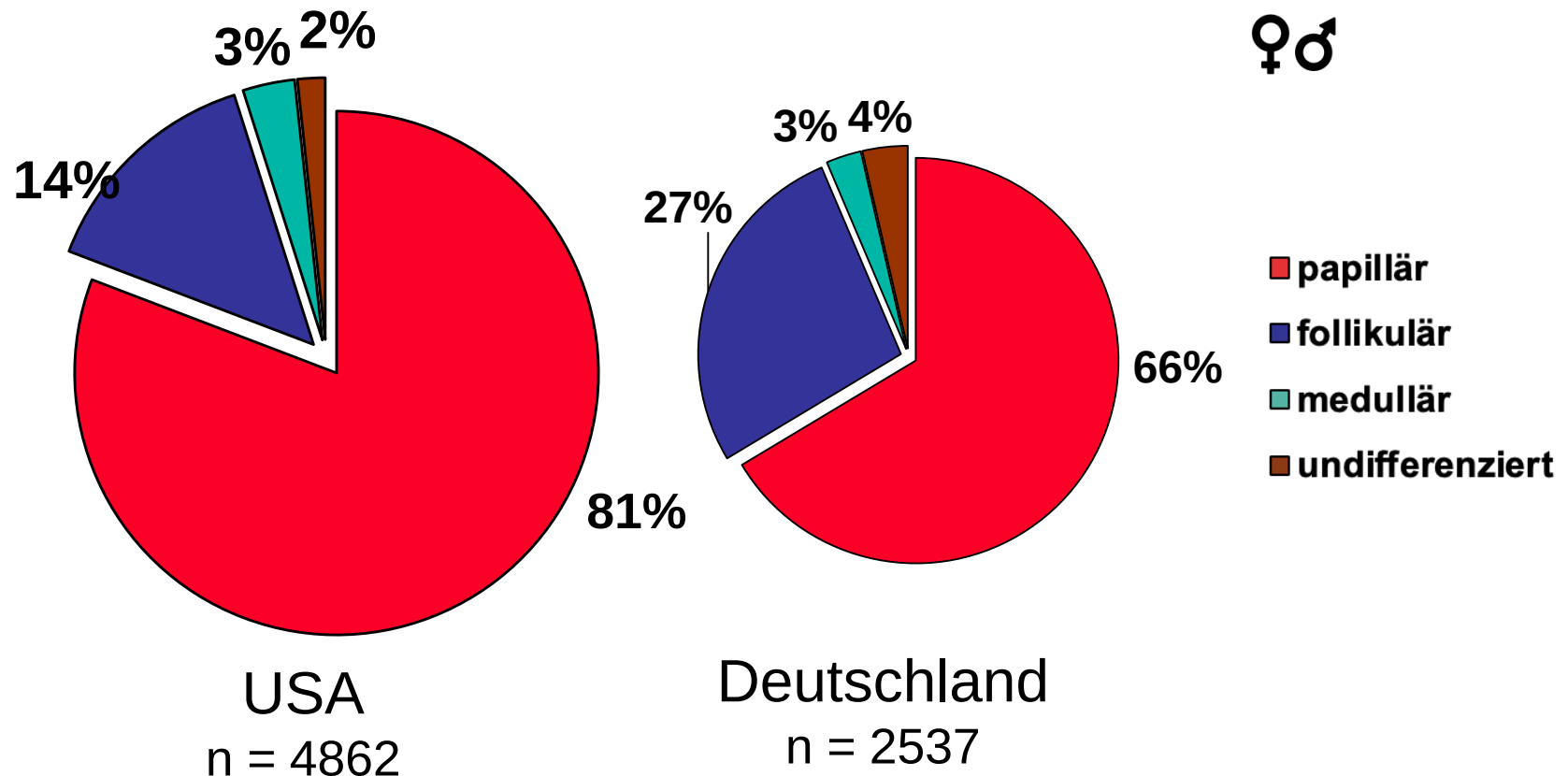


Männer
Frauen

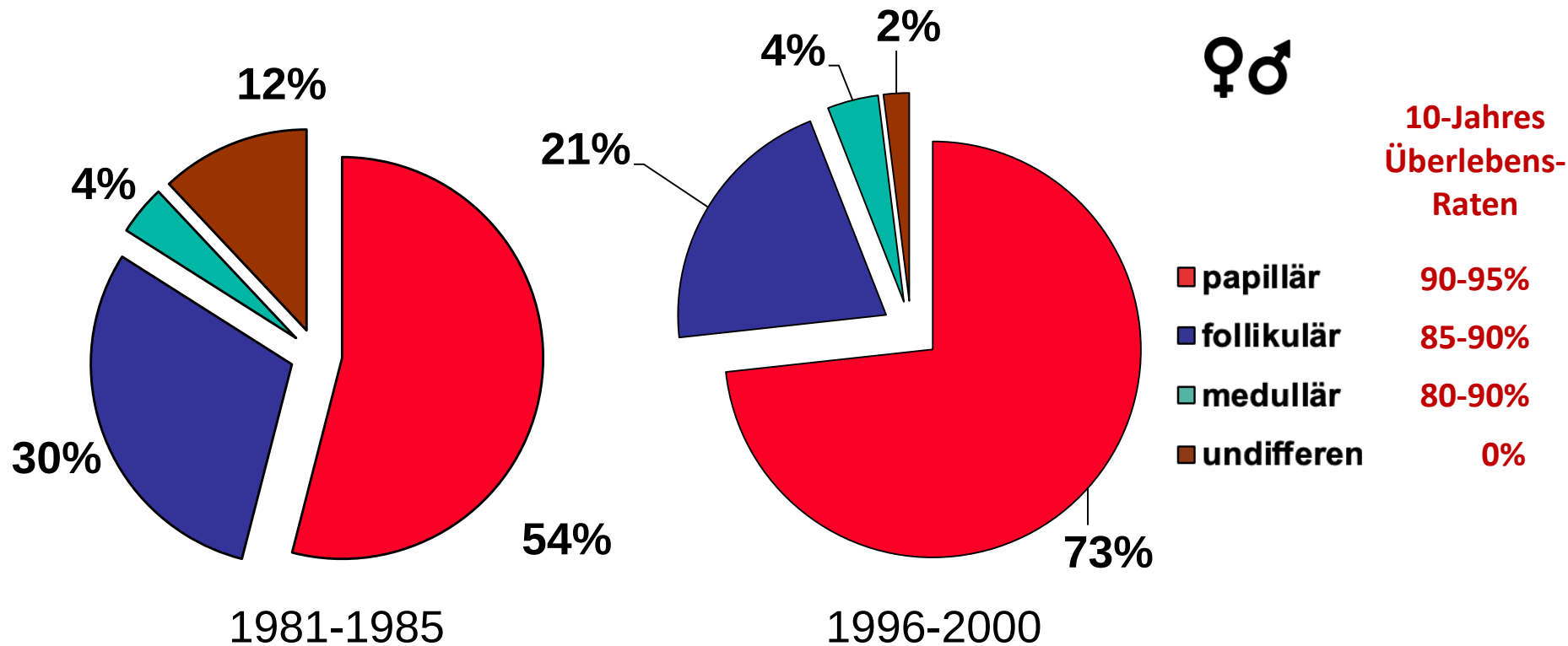
T1 T2 T3 T4



Schilddrüsenkarzinom: histologische Typen – Unterschiede zwischen USA und Deutschland

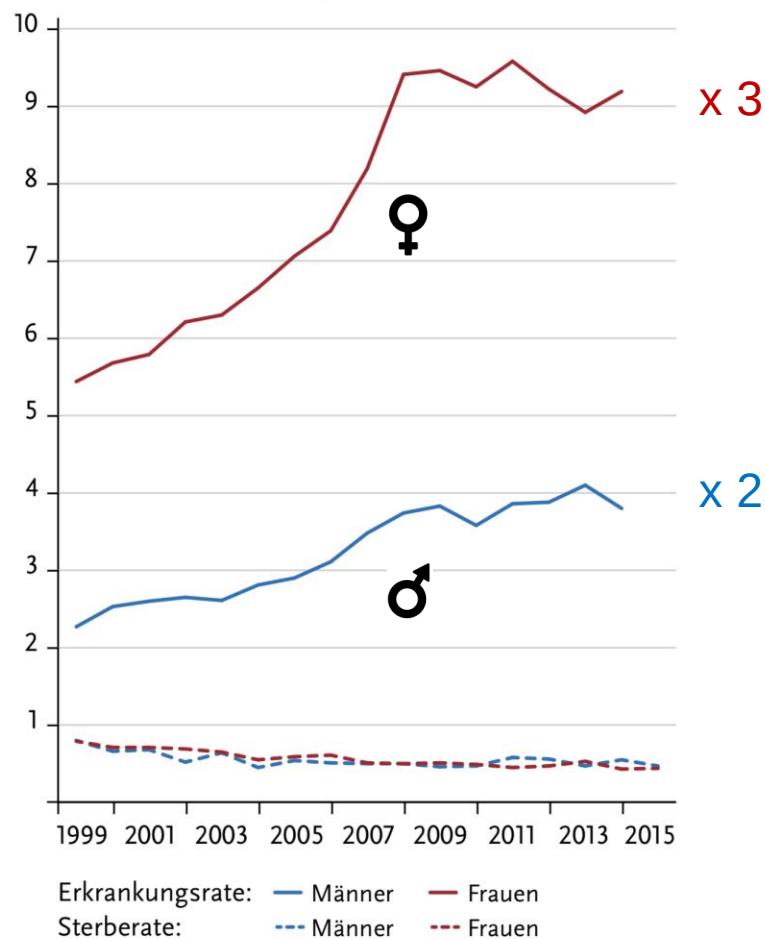


Schilddrüsenkarzinom: histologische Typen – Veränderungen in Deutschland mit der Verbesserung der Jodversorgung – Einfluß auf die Prognose

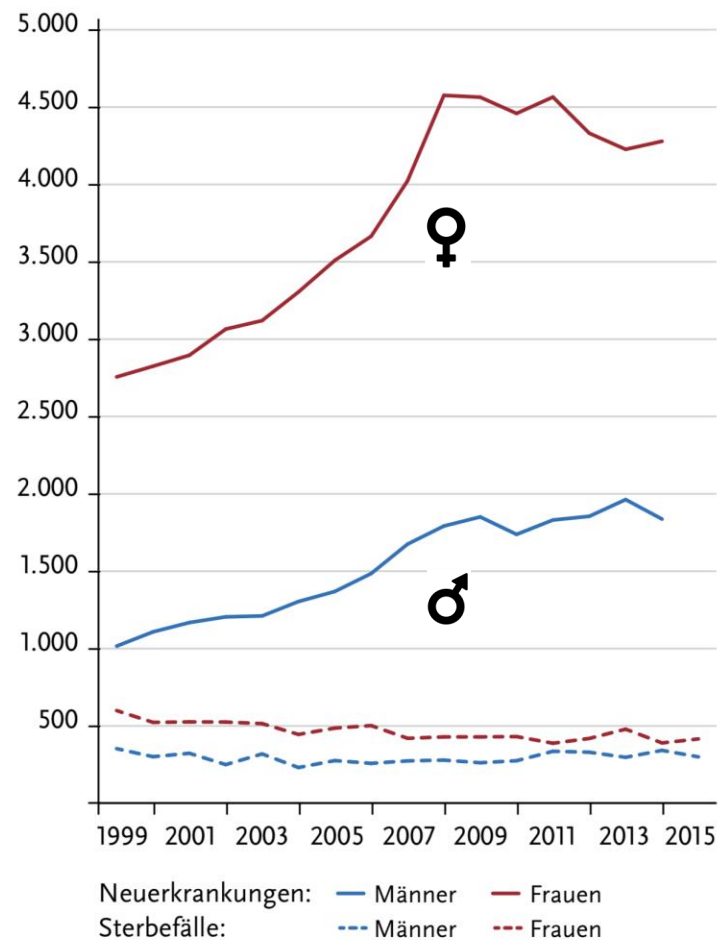


Schilddrüsenkarzinom: Inzidenzzunahme in Deutschland

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2014/2015 je 100.000 (Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2014/2015

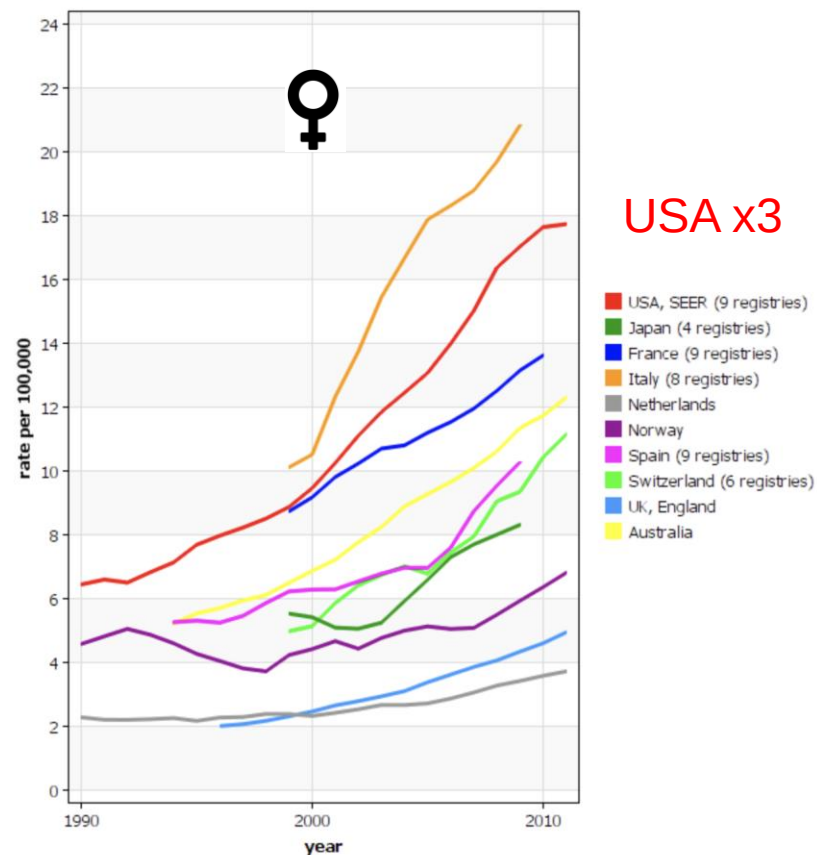


Schilddrüsenkarzinom: Inzidenzzunahme weltweit – Verläufe in verschiedenen Ländern

International Agency for Research on Cancer

Thyroid

Age Standardised Incidence Rate (World), Female age [0-85+]

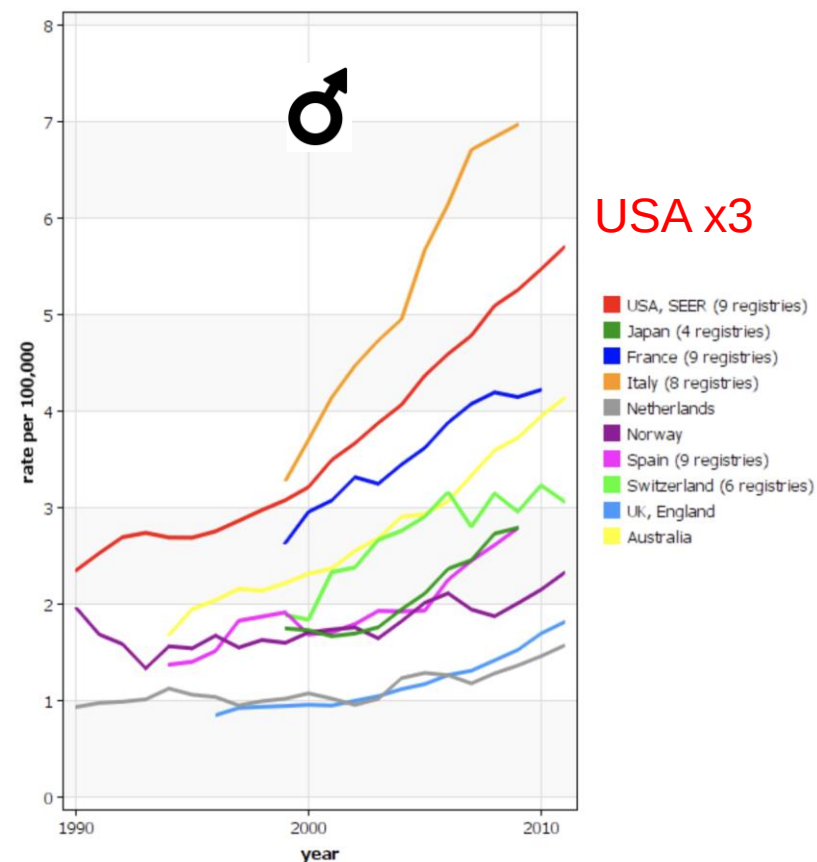


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019

International Agency for Research on Cancer

Thyroid

Age Standardised Incidence Rate (World), Male age [0-85+]



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019

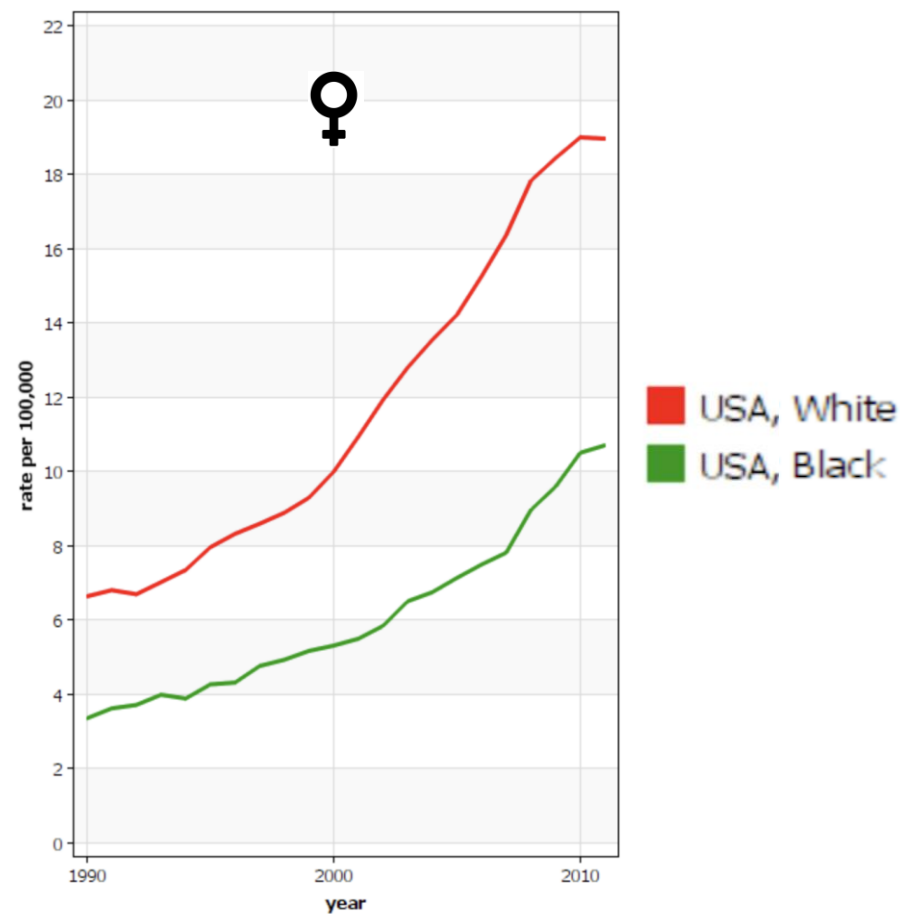


Schilddrüsenkarzinom: Inzidenzzunahme weltweit – ethnische Unterschiede

International Agency for Research on Cancer

Thyroid

Age Standardised Incidence Rate (World), Female age [0-85+]

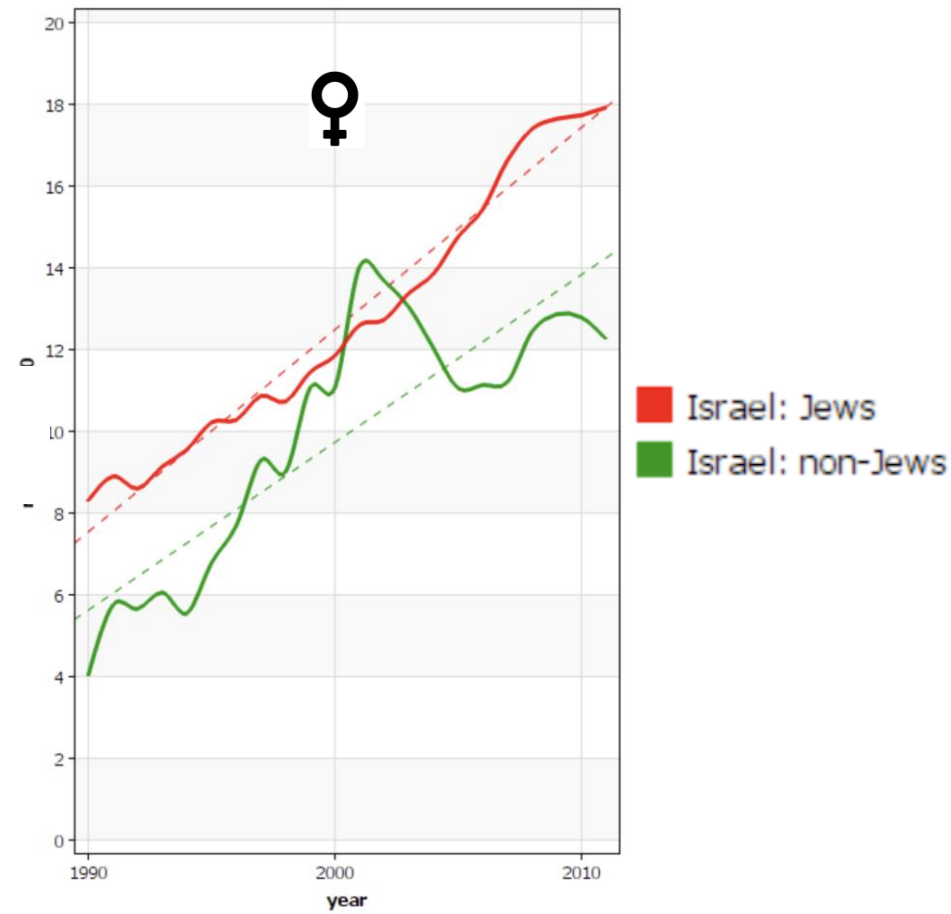


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019

International Agency for Research on Cancer

Thyroid

Age Standardised Incidence Rate (World), Female age [0-85+]

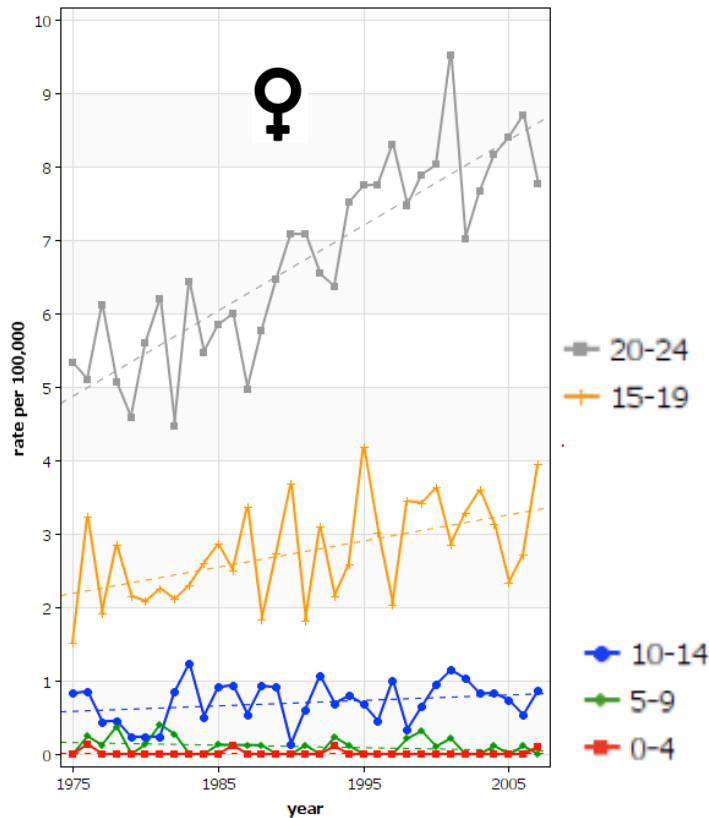


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019



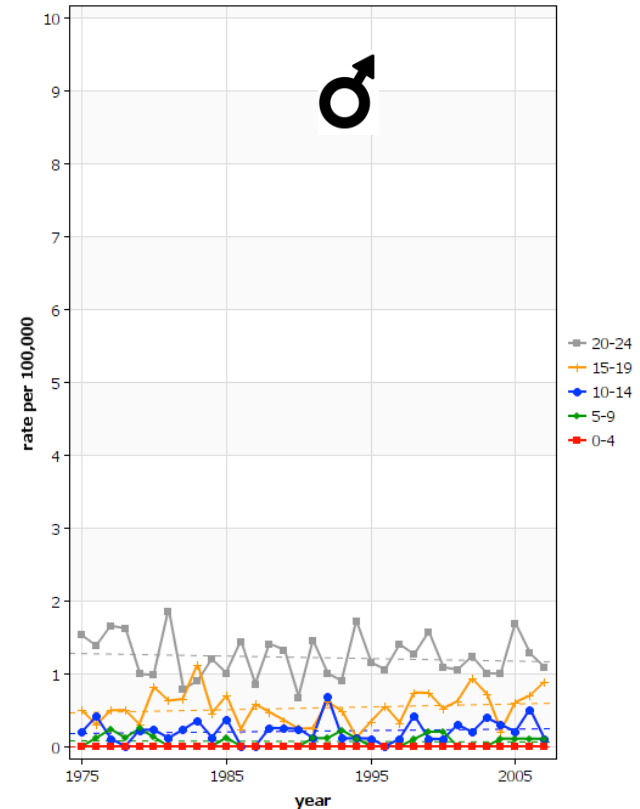
Schilddrüsenkarzinom: Einfluß der Pubertät bei Mädchen auf die Inzidenzzunahme

USA, SEER (9 registries)
Thyroid, Female



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 15.7.2014

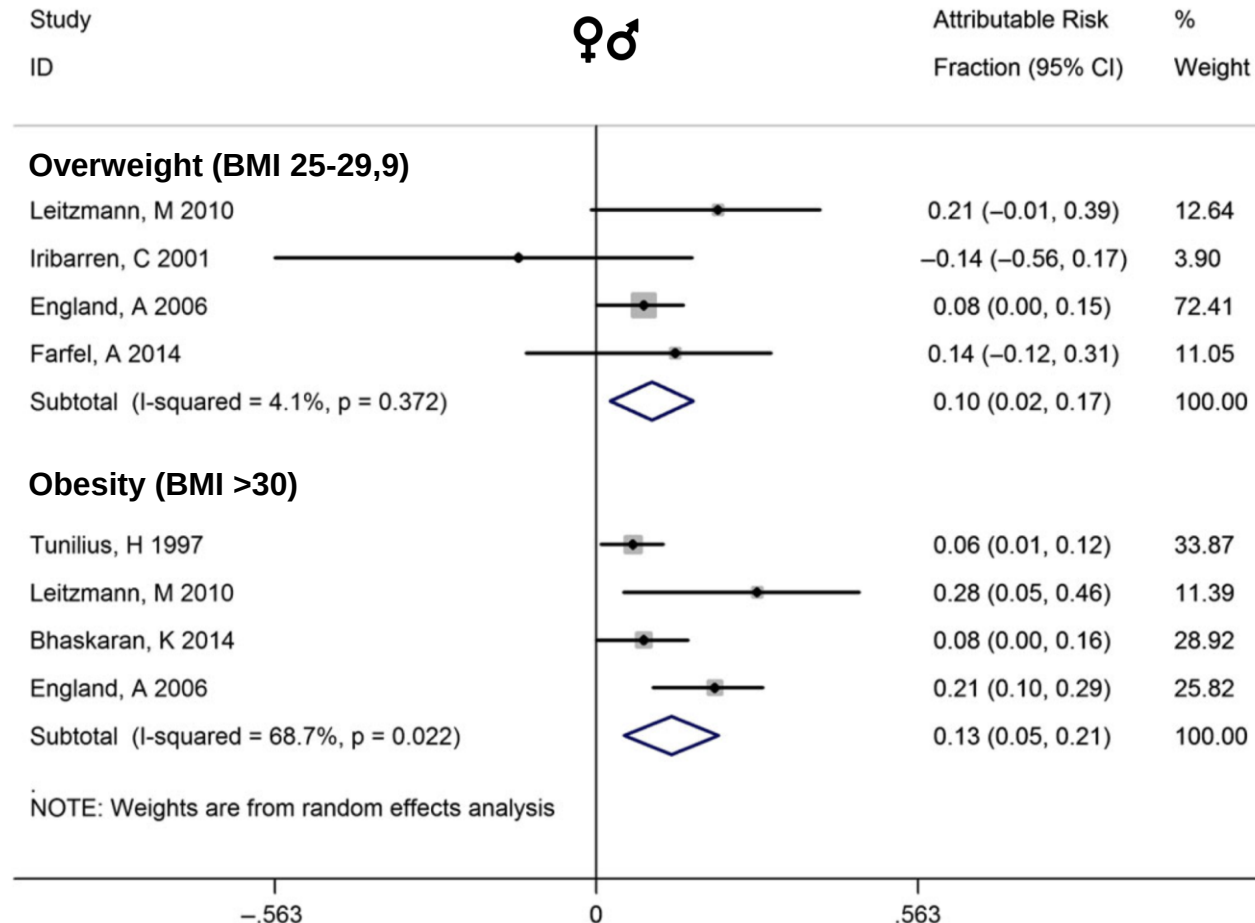
USA, SEER (9 registries)
Thyroid, Male



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 15.7.2014



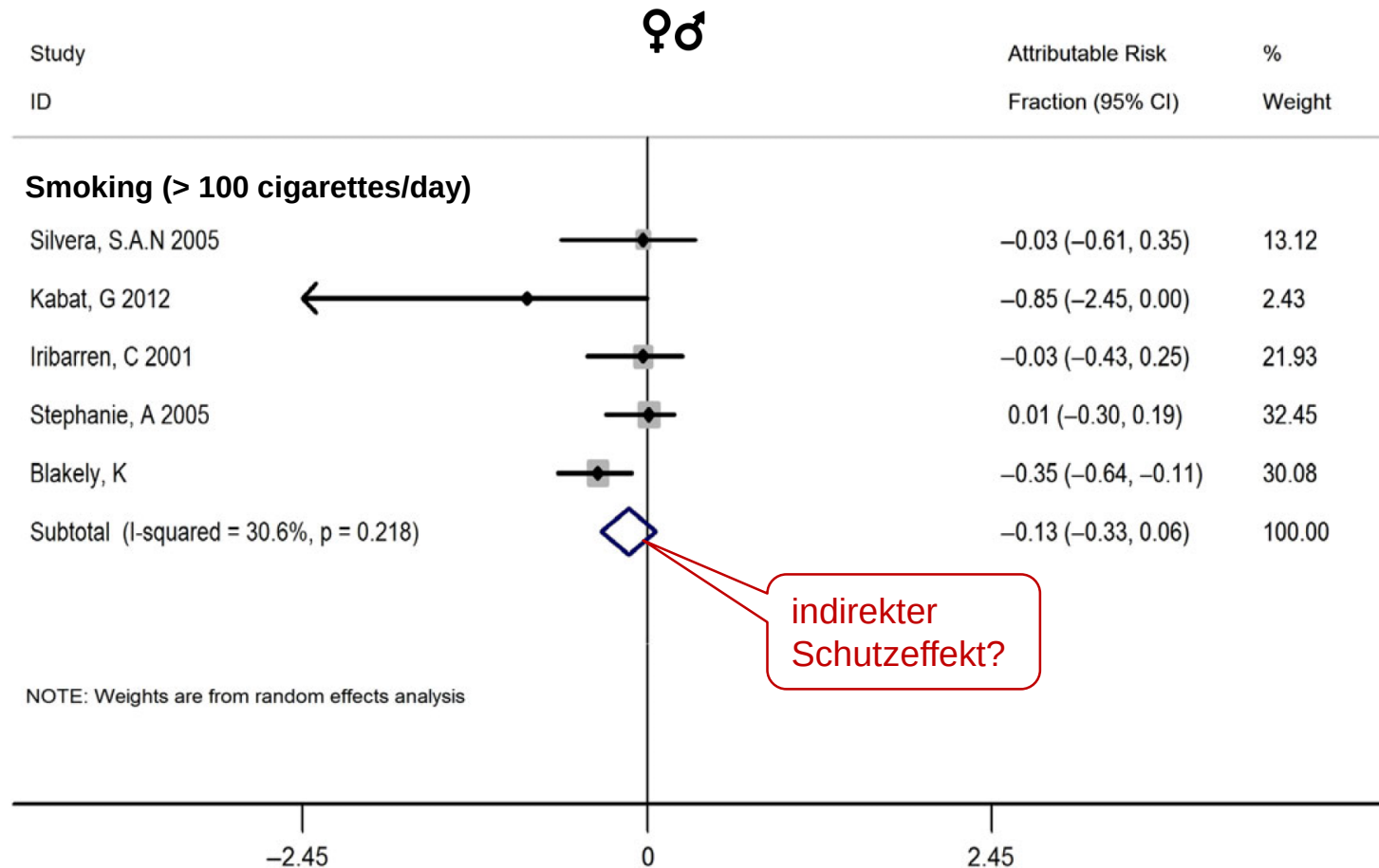
Schilddrüsenkarzinom: Einfluß von Adipositas auf die Inzidenz (Metaanalyse)



Forest plot of the excess risk (attributable risk fraction) of thyroid cancer attributable to overweight and obesity.



Schilddrüsenkarzinom: Einfluß von Rauchen auf die Inzidenz (Metaanalyse)



Forest plot of the excess risk (attributable risk fraction) of thyroid cancer attributable to smoking.

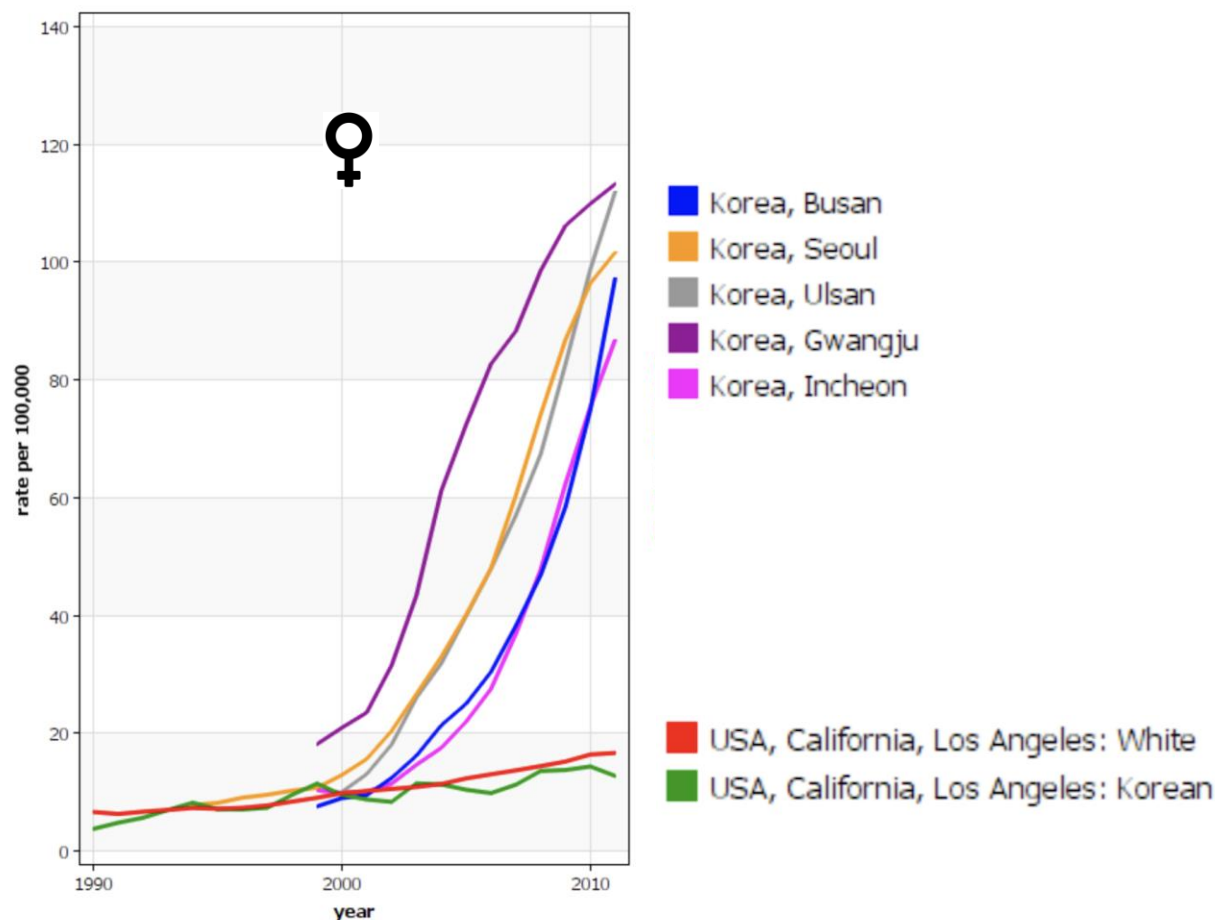
Sadeghi et al. J.Publ.Health 2017



Schilddrüsenkarzinom: Inzidenzzunahme weltweit – Screeningeffekte in Korea

Thyroid
International Agency for Research on Cancer

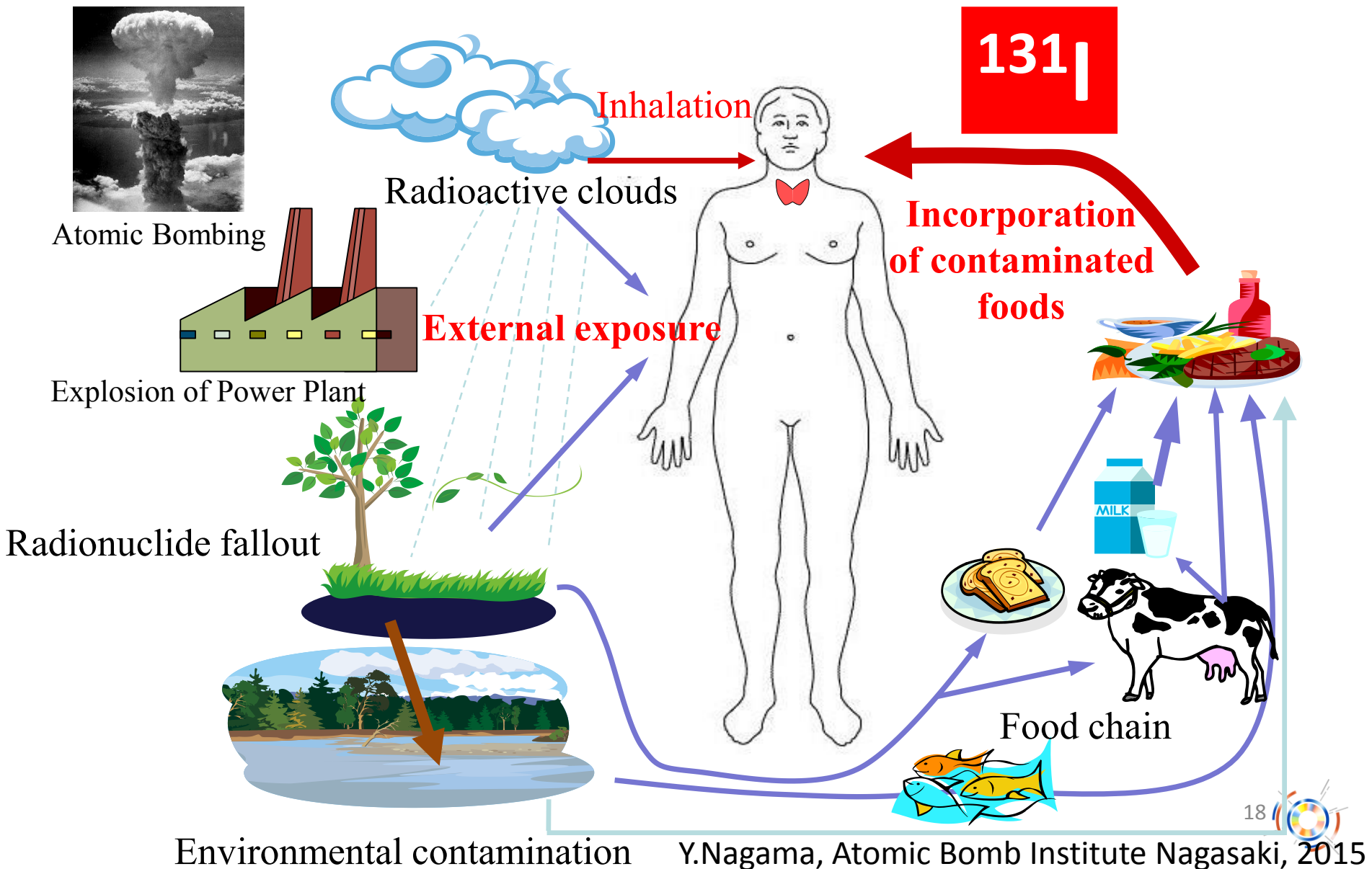
Age Standardised Incidence Rate (World), Female age [0-85+]



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019

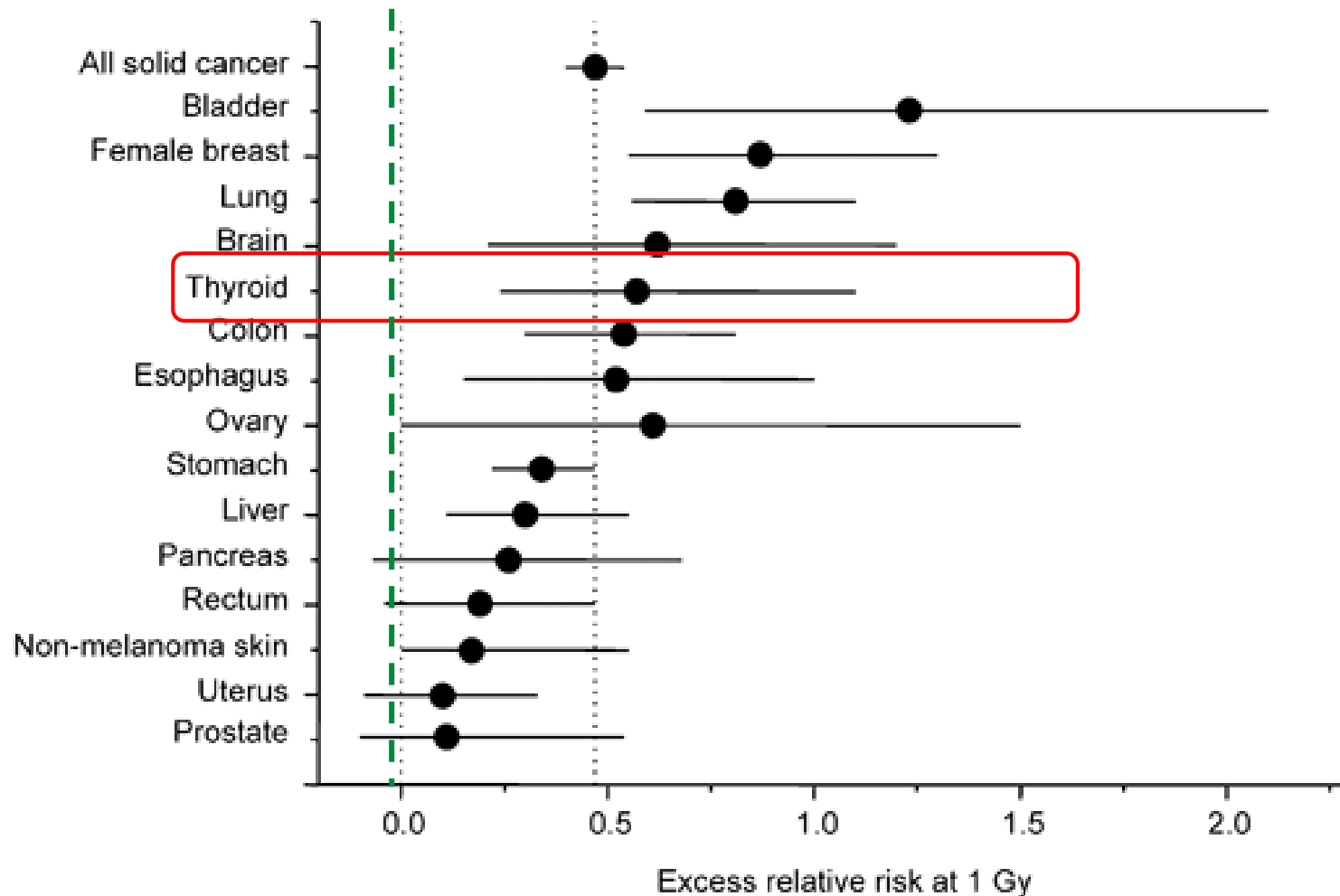


External and Internal Exposure to Radiation as Cause of Thyroid Cancer



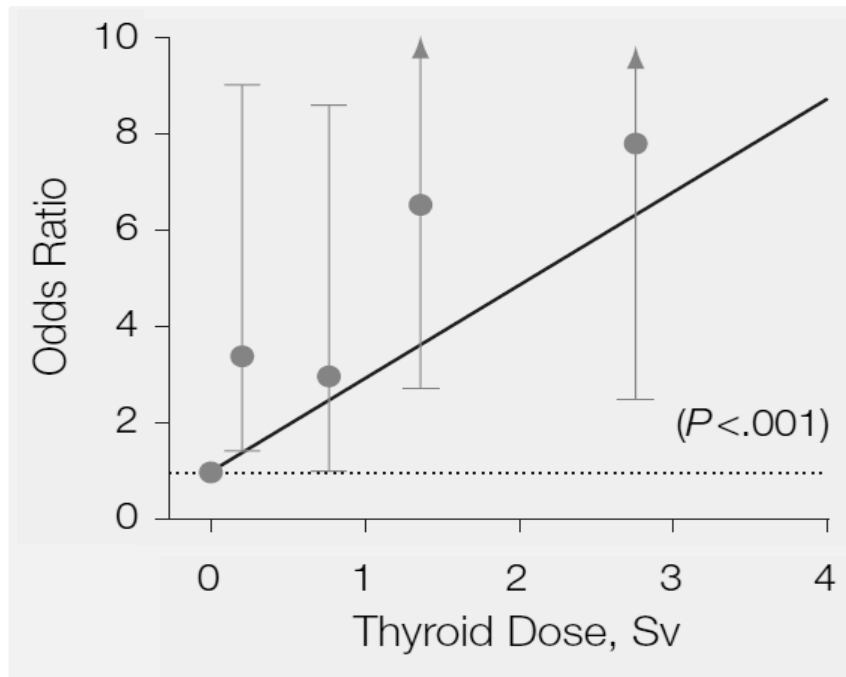
Site-Specific Cancer Risks Among Atomic-Bomb Survivors

Excess relative risk per Gy for the incidence of site-specific cancers in the LSS cohort. The risk is standardized as exposure at 30 years of age (sex-averaged) and diagnosed at age 70. The horizontal bars indicate 90% confidence intervals.

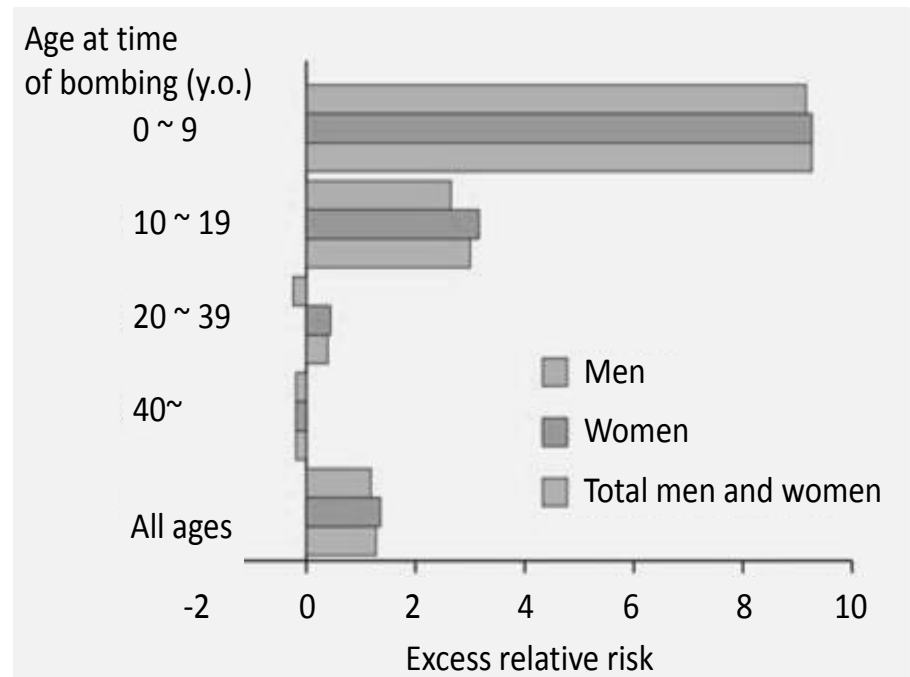


Dose- and Age-Dependent Difference in Risk for Thyroid Cancers in AB Survivors

**Significant increase
in cancer: >100 mSv**

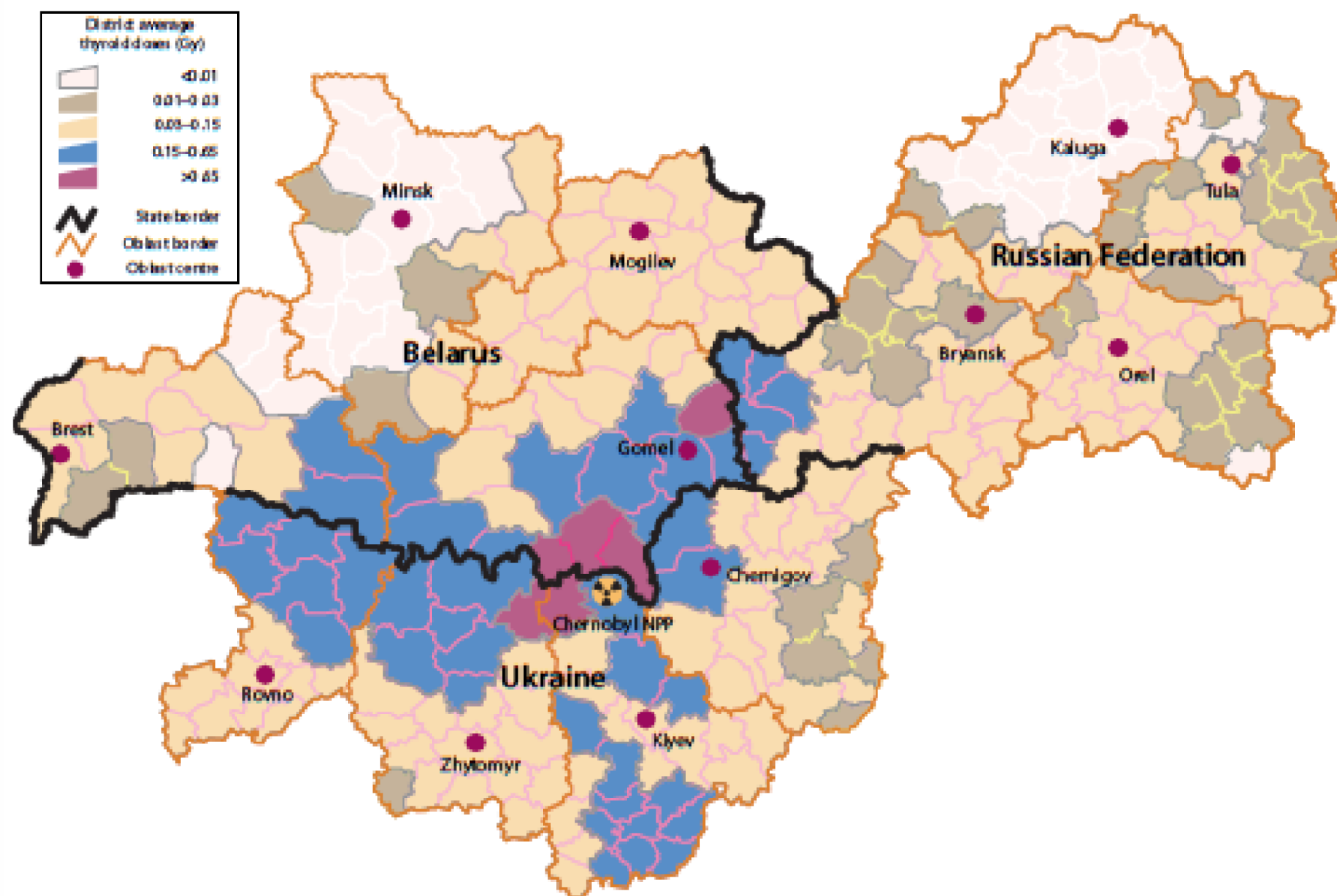


**Significant increase
in cancer: < 20 years**



Estimated Thyroid Doses in Children and Adolescents at the time of the Chernobyl Accident

Figure V. The estimated average thyroid doses to children and adolescents living at the time of the accident in the most affected regions of Belarus, the Russian Federation and Ukraine [114, K22, K25, L4, Z4]

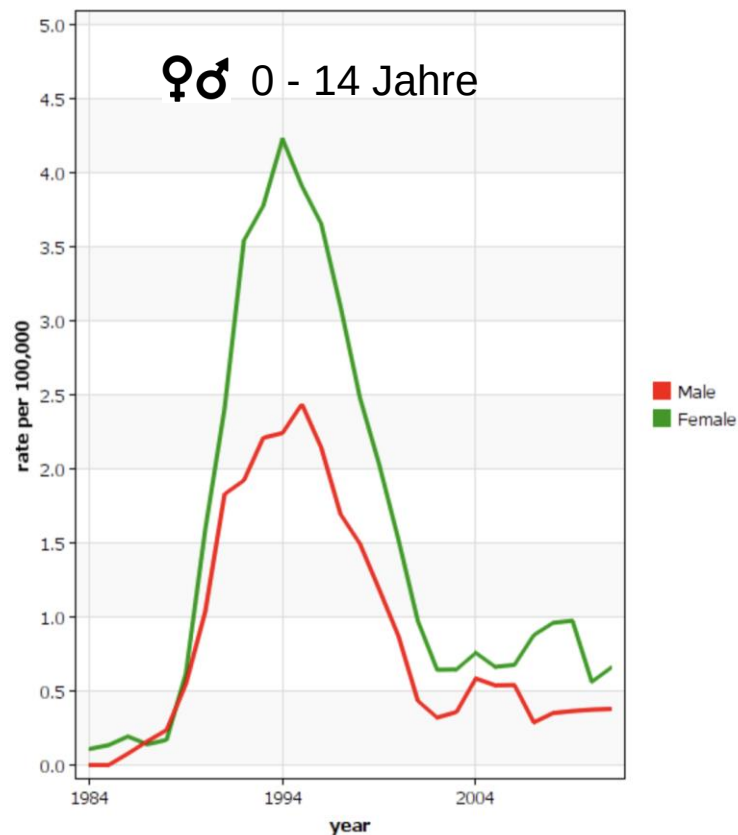


Schilddrüsenkarzinom: Inzidenzzunahme in Belarus – Strahlenexposition durch Tschernobyl

International Agency for Research on Cancer

Thyroid
Belarus

Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-14]

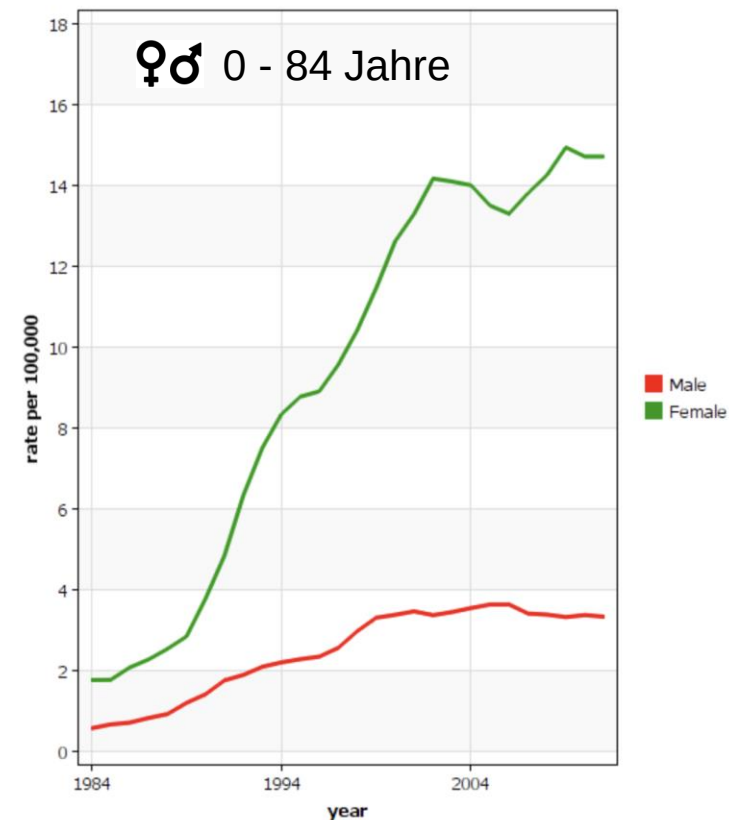


International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019

International Agency for Research on Cancer

Thyroid
Belarus

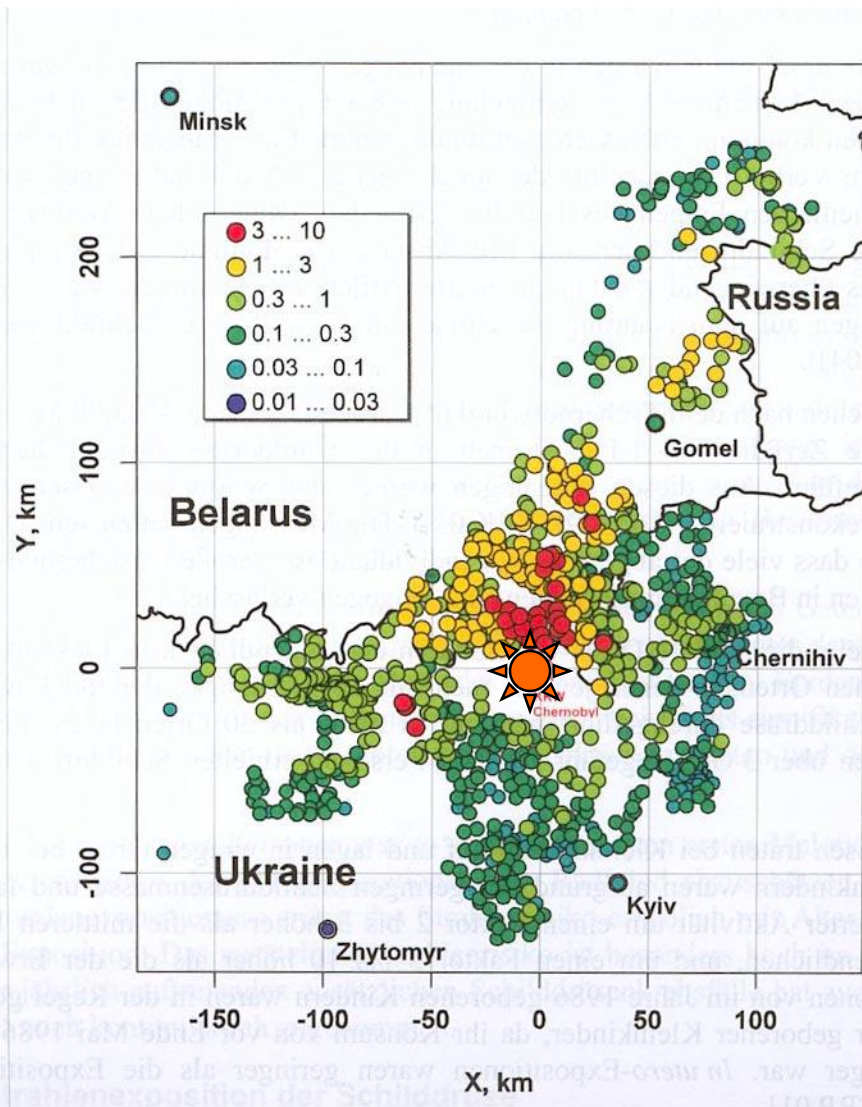
Age Standardised Incidence Rate (World), age [0-84]



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 1.2.2019



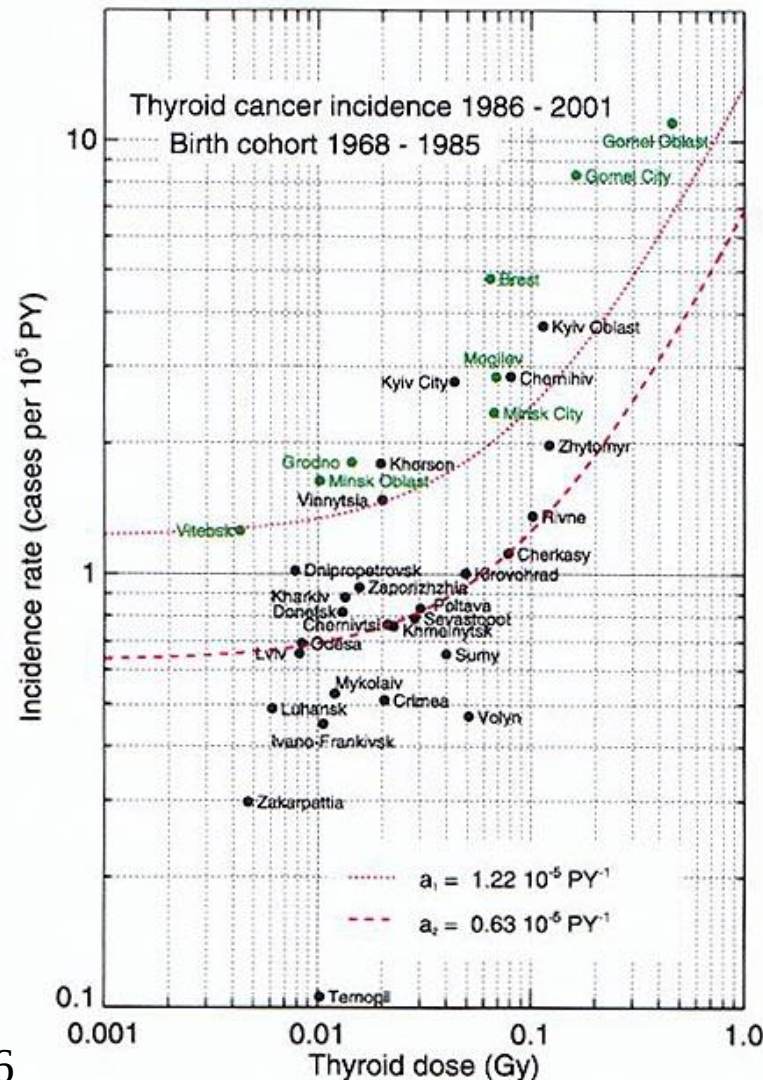
I-131 Mean Thyroid Doses (Sv) of Children and Adolescents after the Chernobyl Accident



I-131 Schilddrüsendosen und Krebsinzidenz bei Kinder und Jugendlichen nach Tschernobyl

Obere Kurve: Belarus

Untere Kurve: Ukraine

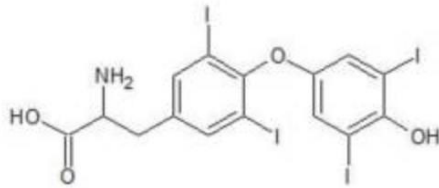


Generell
Inzidenz bei
gleicher
Schilddrüsen
Dosis in
Belarus höher
als in der
Ukraine !?

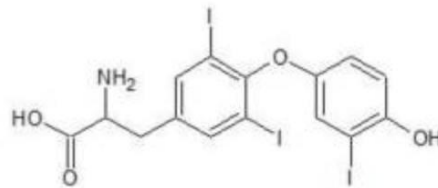


Umweltbelastungen: Polybromierte Diäthyläther als mögliche Verursacher von Schilddrüsenkrebs

Thyroid Hormones

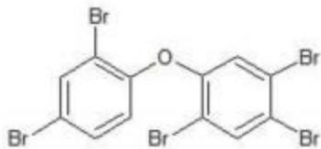


Thyroxine (T4)



Triiodothyronine (T3)

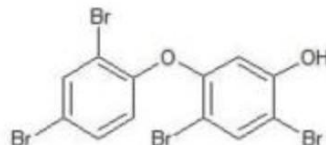
PBDEs and a PBDE metabolite



2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether
(BDE-99)



decabromodiphenyl ether
(BDE-209)



3-hydroxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether
(3-OH-BDE-47)

Es gibt wenige epidemiologische Studien am Menschen zur Karzinogenität von PBDEs.

PBDEs können im Tierversuch zu potentiell krebsauslösenden Anstiegen des TSH führen.

Somit besteht Anlaß zu der Hypothese, dass die langandauernde Exposition mit PBDEs Schilddrüsenkrebs auslösen kann.



Umweltbelastungen: Pestizide als Verursacher von Schilddrüsentumoren bei Nagetieren

Table 2. Pesticides producing significant tumor incidences according to sex and species

Pesticide	Thyroid	Liver	Other tumor sites
Acetochlor	Rmf	M	Bone (R) , glandular stomach (R), nasal cavity (R), lung (M)
Amitrole	Rmf, Mmf	M	Pituitary (R)
Bromacil	Rm	M	Thyroid C cell (R)
Clofentezine	Rm		
DCPA	Rmf	M, R	
Ethiozin	Rmf		
Ethofenprox	Rmf		
Ethylene thiourea	Rmf, Mmf	M	Pituitary (M)
Etridiazole	Rm	R	Bile duct (R), mammary gland (R), testis, (R)
Fenbuconazole	Rm	M	
Fipronil	Rmf		
Mancozeb	Rmf		
N-OBHD	Rm	M	
Pendimethalin	Rmf		
Pentachloronitrobenzene	Rmf		
Piperonyl butoxide	Rmf	M	
Prodiamine	Rmf		Pancreas islet cell (R), subcutaneous (M)
Pronamide	Rmf	M	Testis (R)
Pyrethrins	Rmf	R	Parathyroid (R)
Pyrimethanil	Rmf		
Terbutryn	Rm	R	Mammary gland (R), testis (R)
Thiazopyr	Rm		Kidney (R)
Triadimefon	Rmf	M	
Trifluralin	Rm		Urinary bladder (R), kidney (R)

Abbreviations: R, rat; M, mouse; f, female; m, male; DCPA, 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzenedicarboxylic acid dimethyl ester; N-OBHD, *N*-octyl bicycloheptene dicarboximide.



Metaanalyse: Nitrat-/Nitritgehalt in der Nahrung (und im Trinkwasser) und Risiko für verschiedene Krebserkrankungen

Data from 62 observational studies, 49 studies for nitrates and 51 studies for nitrites, including a total of 60,627 cancer cases.

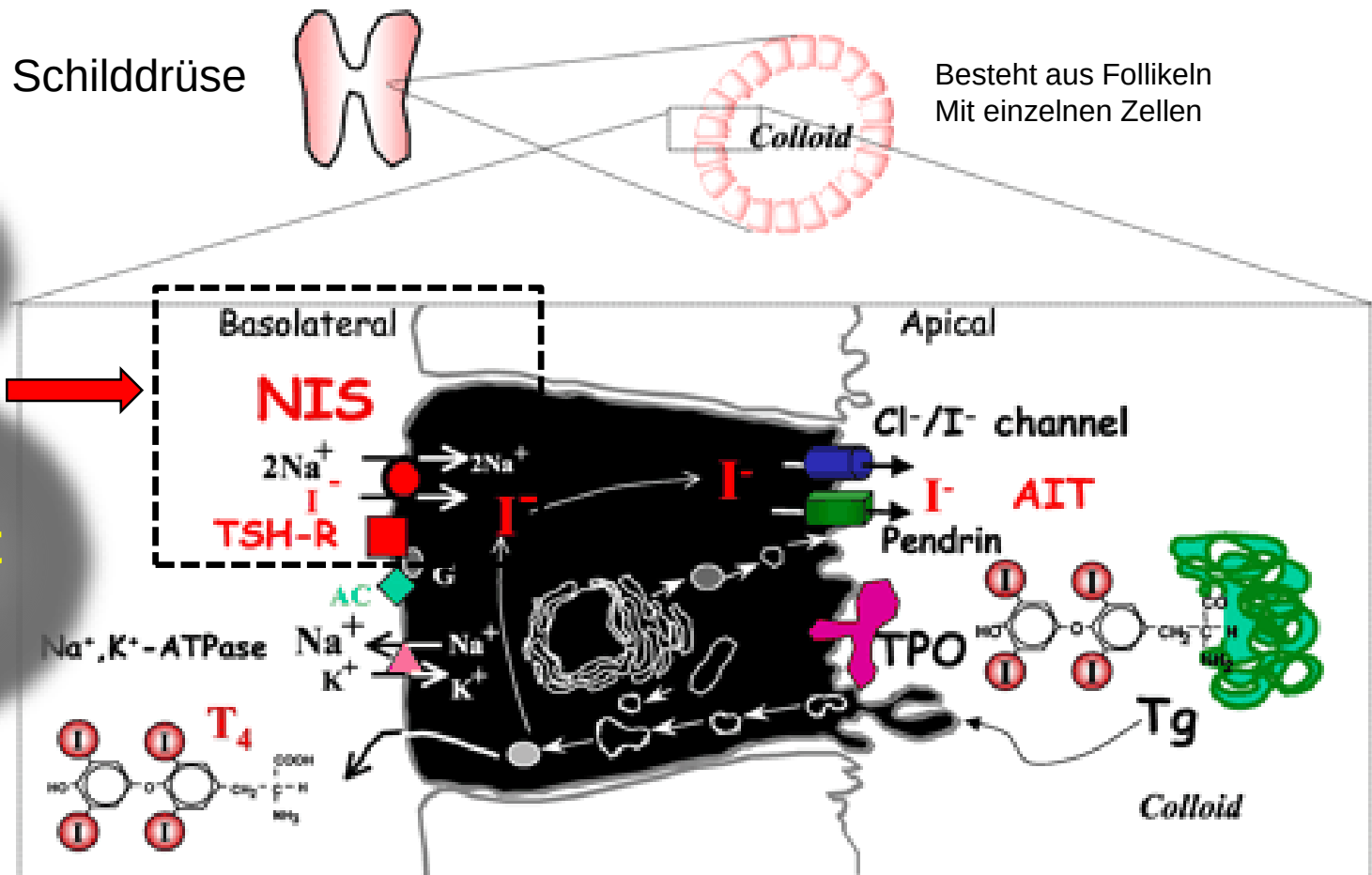
Comparing the highest vs. lowest levels, dietary nitrate intake inverse association with gastric cancer risk (RR = 0.78; 95%CI = 0.67-0.91).

In contrast, dietary nitrite intake positive association with adult glioma **and thyroid cancer risk** with pooled RR of 1.21 (95%CI = 1.03-1.42) and **1.52 (95%CI = 1.12-2.05)**, respectively.

No significant associations between dietary nitrate/nitrite and cancers of the breast, bladder, colorectal, esophagus, renal cell, non-Hodgkin lymphoma, ovarian, and pancreas.



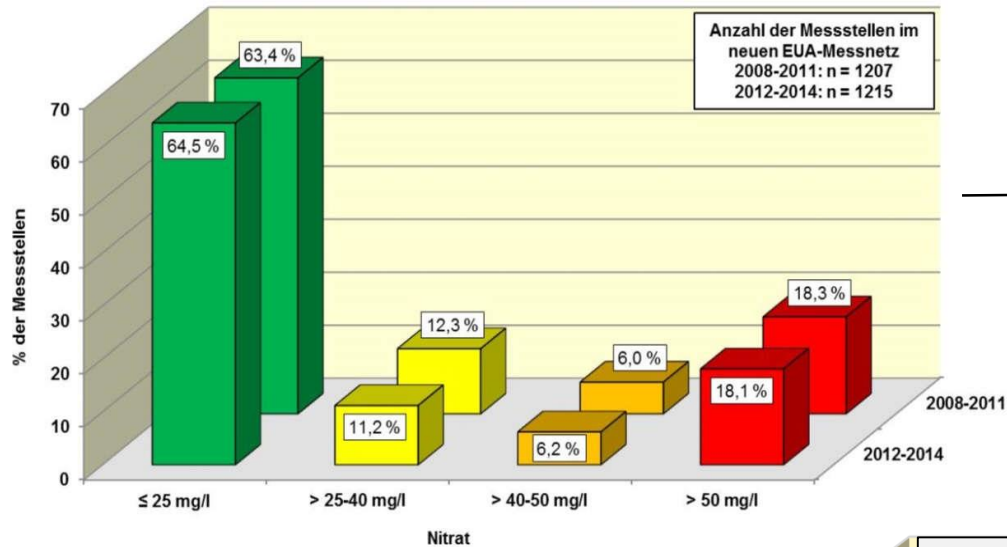
Inzidenzzunahme des Schilddrüsenkrebses weltweit – Physiologie der Schilddrüse III



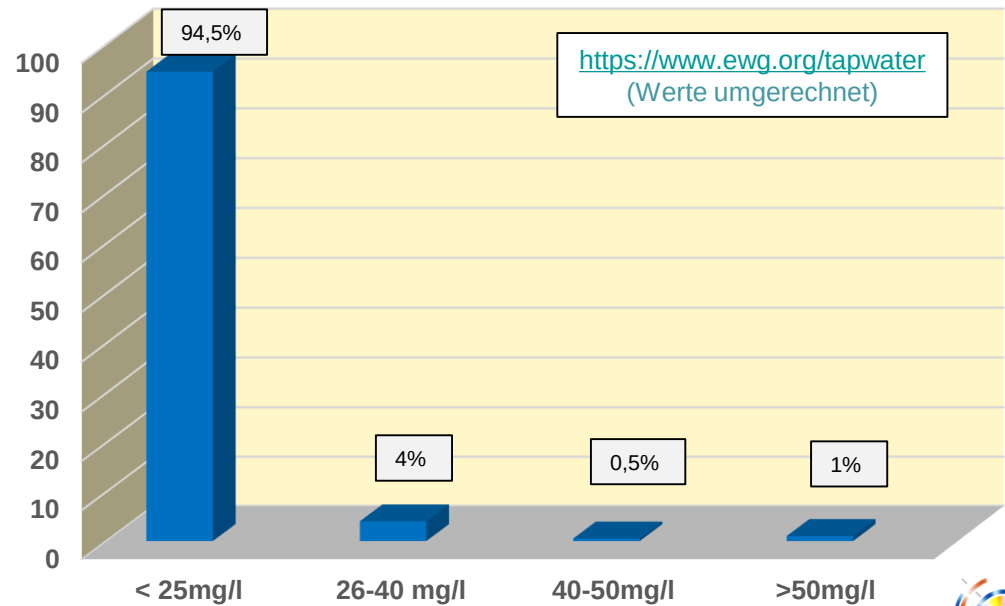
Jodmangel führt zu Zellwachstum und
verbesserter Jodverwertung durch TSH



Nitratgehalt im Trinkwasser – Vergleich Deutschland USA

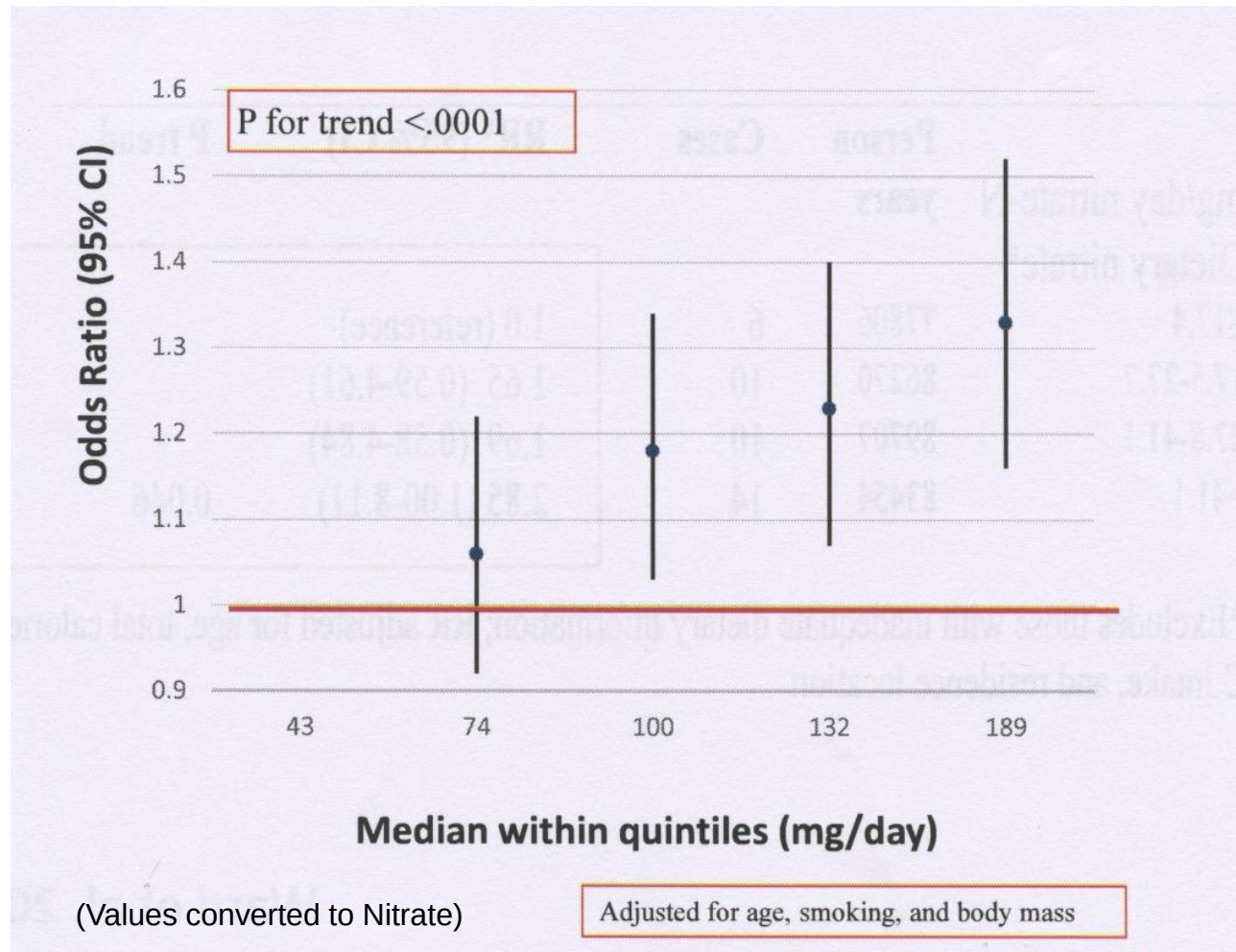


USA (50 states) 2016



Nitratgehalt im Trinkwasser und Schilddrüsenunterfunktion

42.000 Frauen der IOWA Postmenopausal Health Studie



Nitratgehalt im Trinkwasser und Schilddrüsenkrebs

42.000 Frauen der IOWA Postmenopausal Health Studie

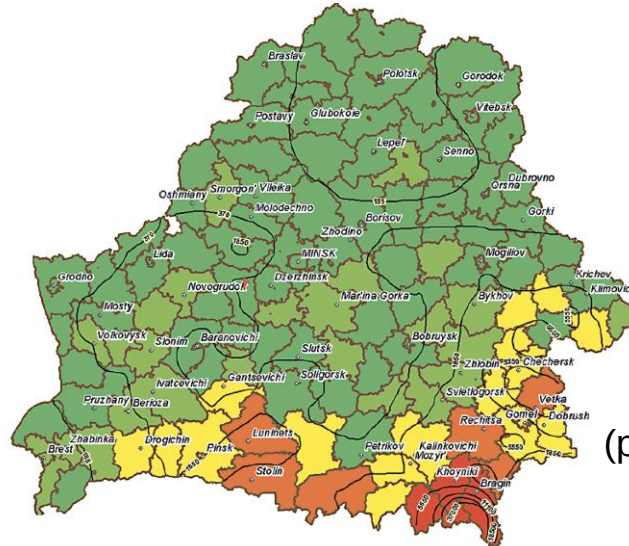
Öffentliche Trinkwasser- versorgung	Personenjahre	Zahl der Fälle	RR (95% CI)	Test auf Trend
Mittlere Nitrat Konzentration [umgerechnet auf mg/L Nitrat]				
< 1,58	63,293	6	1.00	
1,58–4,40	62,933	3	0.50 (0.13–2.01)	
4,41–10,82	62,268	6	1.17 (0.37–3.66)	
>10,82	63,114	13	2.18 (0.83–5.76)	P = 0.02
Exposition mit mehr als 22 mg/L Nitrat (in Jahren)				
0	172,742	17	1.00	
1–4	43,350	3	0.70 (0.20–2.36)	
≥5	35,515	8	2.59 (1.09–6.19)	P = 0.040



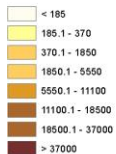
Schilddrüsenkrebs nach Tschernobyl in Belarus

Einfluß der Strahlenexposition und von Nitrat im Trinkwasser

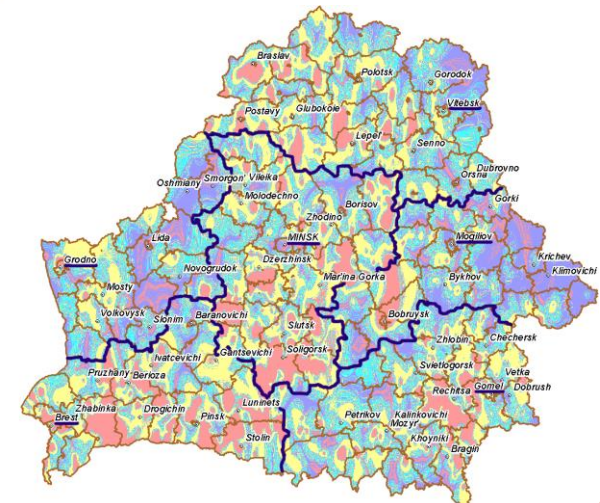
Drozd et al. PLOsone 2015



Schilddrüsenkrebs-Inzidenz
(per 1.000) bei Heranwachsenden
< 18 Jahren 1986-2005



Bodenkontamination mit I-131
(kBq/qm) 10.5.1986



Nitratgehalt im Grundwasser
(mg/L) 1988-1990



Schilddrüsenkrebs nach Tschernobyl in Belarus

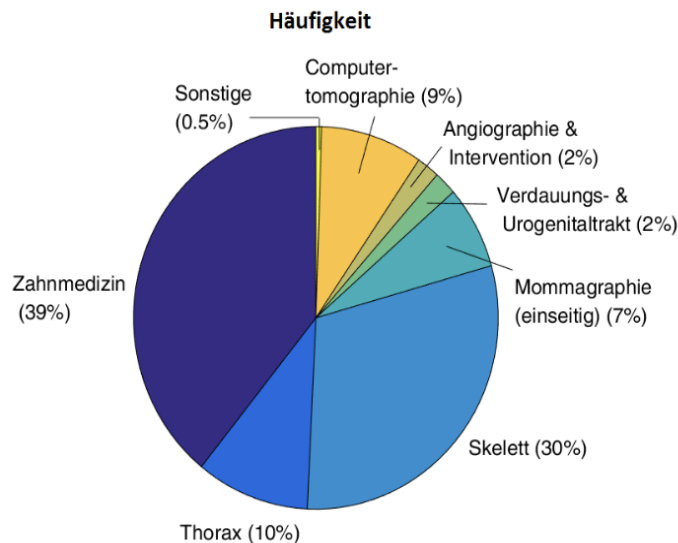
Einfluß der Strahlenexposition und von Nitrat im Trinkwasser

Drozd et al. PLOSone 2015

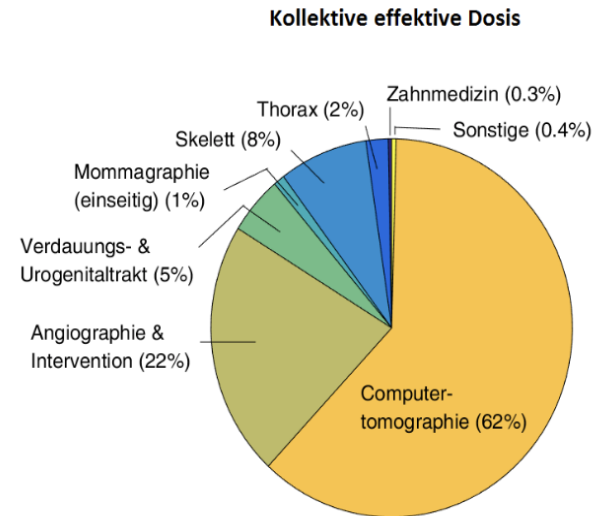
Prädiktor	Abweichung	Freiheitsgrade	<i>P-Wert</i>
Strahlenexposition	2.539	4	0.029
Nitratbelastung	4.761	4	0.301
Exposition + Nitrat	1.355	3	0.002



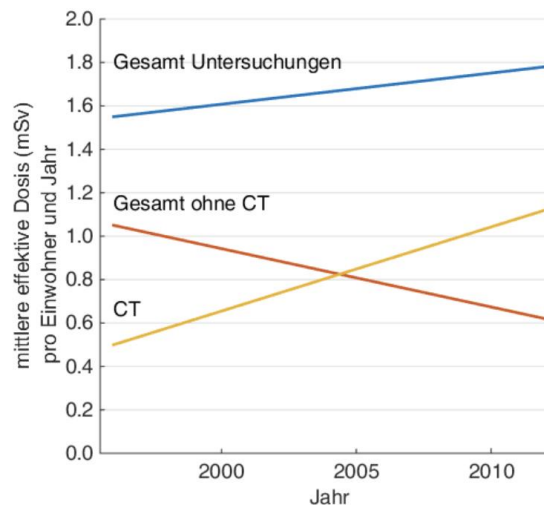
Medizinische Strahlenexposition: Häufigkeit und Beitrag zur kollektiven effektiven Dosis von Röntgenuntersuchungen und speziell der Computertomographie (1996-2014)



2014: rd. 140 Mio Untersuchungen

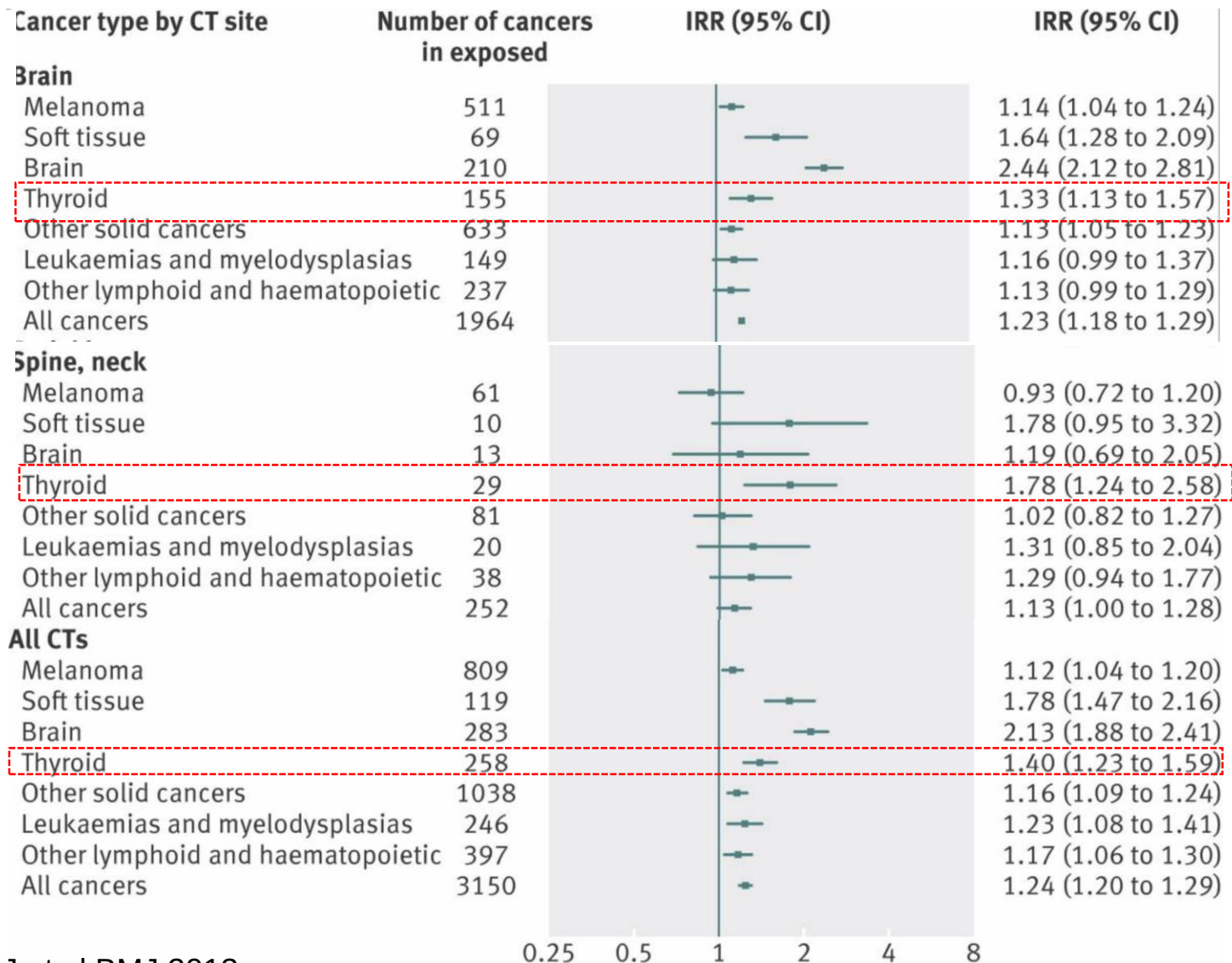


2014: mittl.koll.eff.Dosis ca. 1,8 mSv



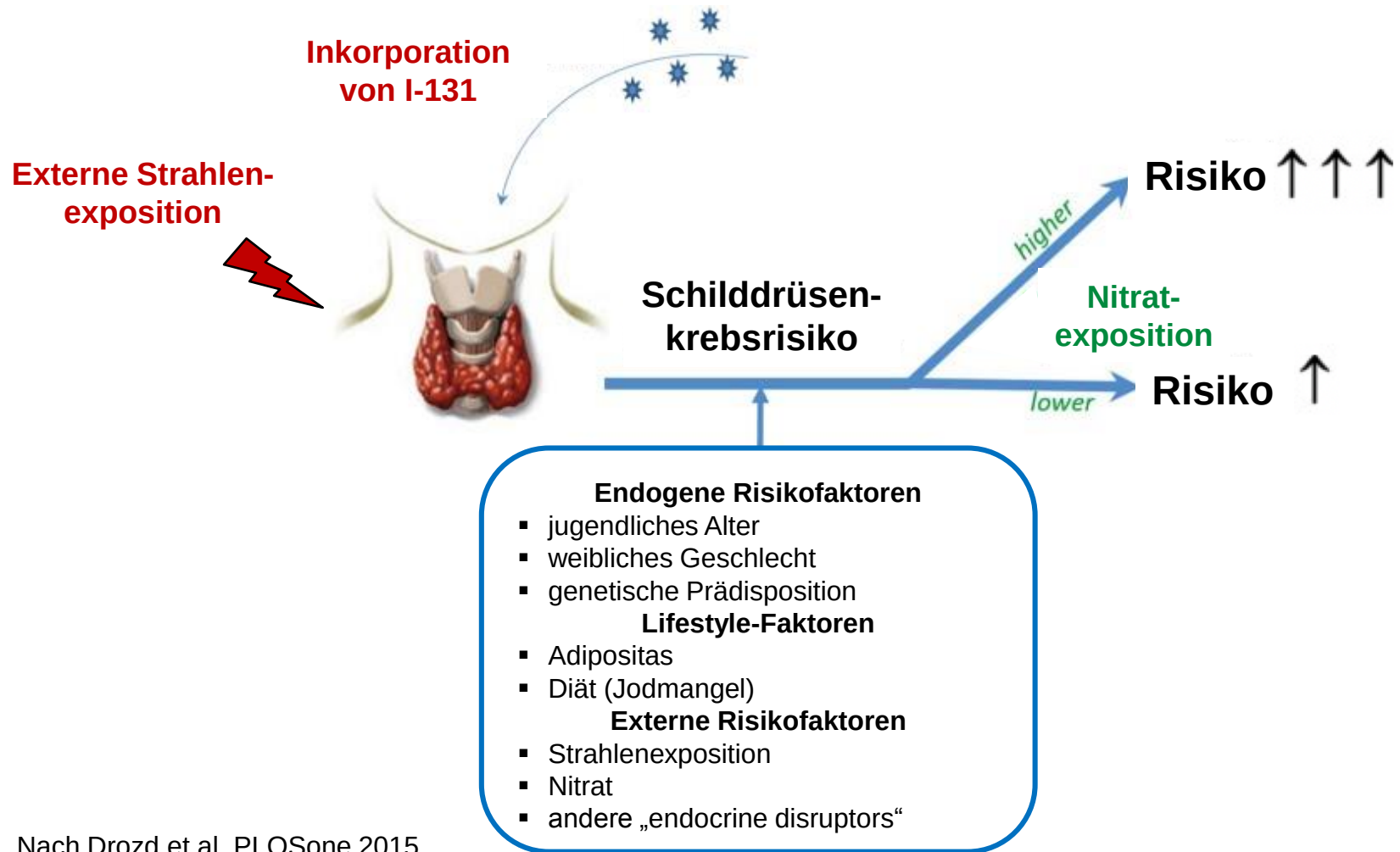
Medizinische Strahlenexposition:

Krebsrisiko bei 680 000 Personen nach CT-Untersuchungen in der Kindheit und Jugend, Data Linkage Studie bei 11 Mio. Australiern



Résumé

Schilddrüsenkrebs: Einfluß von Strahlenexposition und von Nitrat



Reservefolien



THYROID CANCER AFTER EXPOSURE TO RADIATION: Cohort and Screening Studies of Children

<i>Study</i>	<i>observ. cases</i>	<i>expect. cases</i>	<i>mean dose</i>	<i>average excess relat.risk at 1Sv</i>
Life Span Study (0-19y)	59	22.2	0.26 Sv	6.3 (95%CI: 5.1-10.1)
Israeli Tinea Capitis	43	10.7	0.1 Sv	34 (95%CI: 23-47)
Rochester Thymus	37	2.7	1.4 Sv	9.5 (95%CI: 6.9-12.7)
Lymphoid Hyperplasia	13	5.4	0.24 Sv	5.9 (95%CI: 1.8-11.8)
Michael Reese Tonsils	309	110.4	0.6 Sv	3.0 (95%CI: 2.6-3.5)
All	436	--	--	4.4 (95%CI: 1.9-10.1)



THYROID CANCER AFTER EXPOSURE TO RADIATION: The Life Span Study from Japanese A-Bomb Survivors

<i>Study</i>	<i>observ. cases</i>	<i>expect. cases</i>	<i>mean dose</i>	<i>average excess relat.risk at 1Sv</i>
All	132	94.3	0.26 Sv	1.5 (95%CI:0.5-2.1)
Sex				
male	22	14.9	0.27 Sv	1.80
female	110	79.4	0.26 Sv	1.49
Age at exposure				
0-9 years	24	7.6	0.21 Sv	10.25
10-19	35	14.6	0.31 Sv	4.50
20-29	18	17.5	0.28 Sv	0.10



THYROID CANCER AFTER EXPOSURE :

The Swedish I-131 Diagnosis (1952-1969) Follow-Up Study (1998) in 36.792 Patients

Age	Men		Women		All	
	Obs.	SIR	Obs.	SIR	Obs.	SIR
All (n = 35.025)						
<= 20 years	0	0.00	3	1.09	3	1.01
21-50 years	7	2.27	53	1.51	60	1.57
>50 years	10	5.35	32	1.96	42	2.31



EXPOSURE :

The Swedish I-131 Diagnosis (1952-1969) Follow-Up Study (1998) in 36.792 Patients

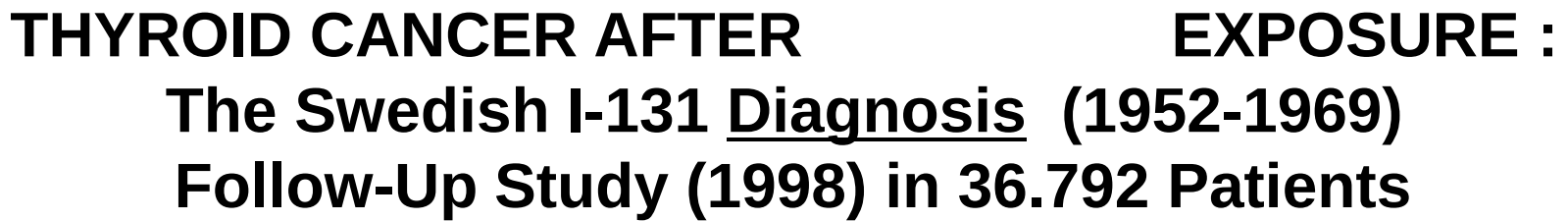
Age	Men		Women		All	
	Obs.	SIR	Obs.	SIR	Obs.	SIR
All (n = 35.025)						
<= 20 years	0	0.00	3	1.09	3	1.01
21-50 years	7	2.27	53	1.51	60	1.57
>50 years	10	5.35	32	1.96	42	2.31
Referred for Suspicion of a Thyroid Tumour (n = 11.015)						
<= 20 years	0	0.00	1	1.18	1	1.14
21-50 years	7	9.95	30	2.55	37	2.96
>50 years	9	17.07	22	3.71	31	4.80



THYROID CANCER AFTER EXPOSURE : The Swedish I-131 Diagnosis (1952-1969) Follow-Up Study (1998) in 36.792 Patients

THYROID CANCER AFTER EXPOSURE : The Swedish I-131 Diagnosis (1952-1969) Follow-Up Study (1998) in 36.792 Patients

THYROID CANCER AFTER EXPOSURE : The Swedish I-131 Diagnosis (1952-1969) Follow-Up Study (1998) in 36.792 Patients



THYROID CANCER AFTER

EXPOSURE :

The Swedish I-131 Therapy Follow-Up Study in 10.522 Patients 1950-1975

<i>Incidence</i>	<i>increased</i>	<i>obs.</i>	<i>SIR</i>	<i>95%-CI</i>
Stomach		58	1.33 *	1.01-1.71
Kidney		37	1.51	1.06-2.08
Brain		30	1.63 *	1.10-2.32*

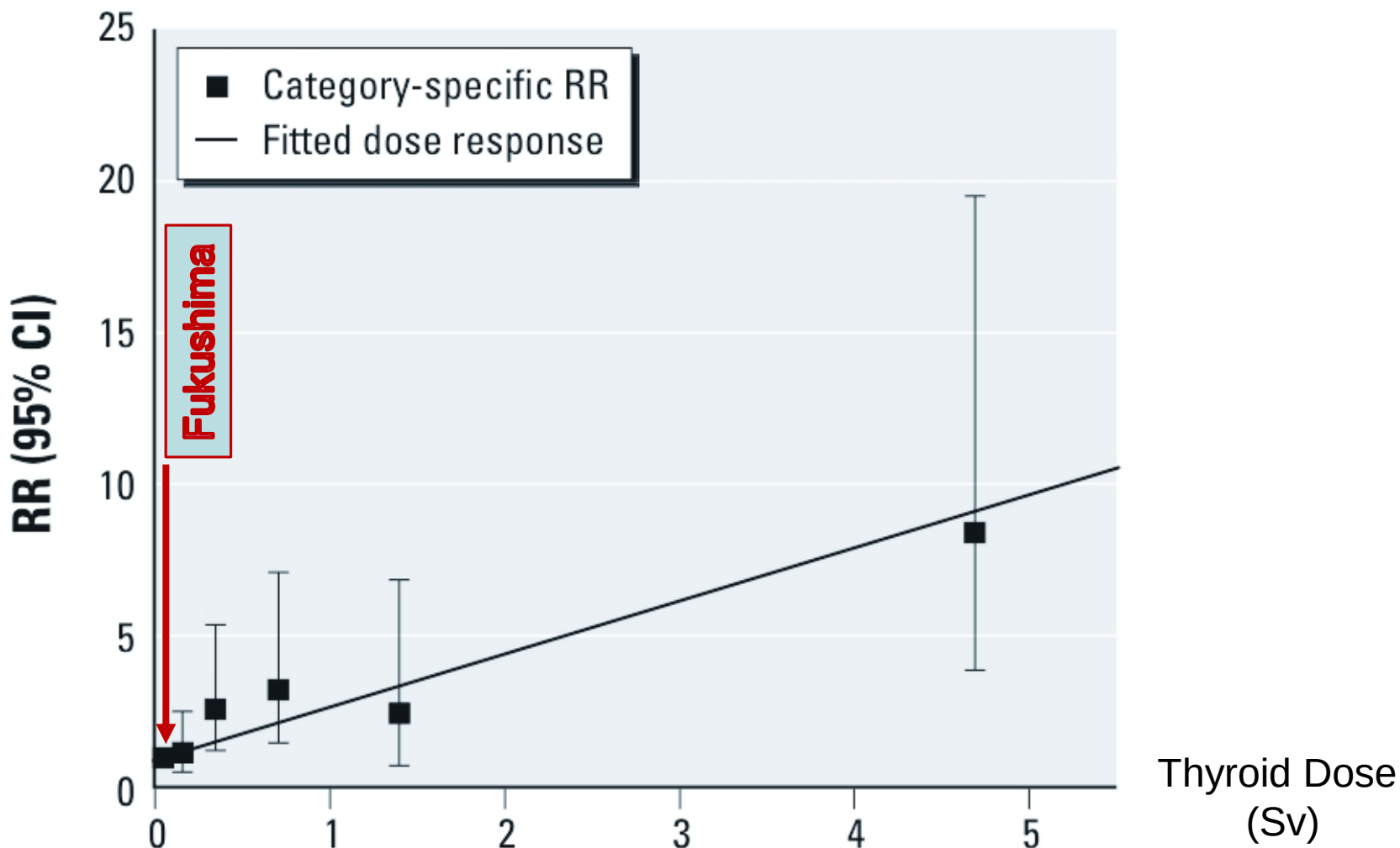
<i>Incidence</i>	<i>not changed</i>	<i>obs.</i>	<i>SIR</i>	<i>95%-CI</i>
Thyroid		9	1.32	0.61-2.50

<i>Incidence</i>	<i>decreased</i>	<i>obs.</i>	<i>SIR</i>	<i>95%-CI</i>
Lymphomas		11	0.53	0.27-0.95
All sites		830	1.10	1.02-1.17

*) significant only for the subgroup of pts. with toxic goiter



Dose-Response Relationship for Thyroid Cancer after the Chernobyl and Fukushima Accident



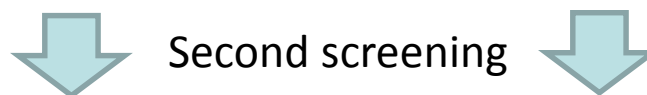
Brenner, A. et al. Environ Health Perspect 2011



Thyroid Ultrasound Examination within the Framework of Fukushima Health Management Survey

Results of Thyroid Ultrasound Examination (Oct 2010 to Jun 2015)

Number of people	Nodules				cysts			
	>5.1 mm		<5.0 mm		>20.1 mm		<20.0 mm	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
300,476	2.275	0,8	1.715	0,6	12	0,004	43.901	47,9



113 cases were diagnosed as , or strongly suspected to be, thyroid carcinoma.
99 cases underwent surgery.

95 cases were found to have thyroid carcinoma ($95/300,000 = 0.03 \%$).

