Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Induktion benigner Tumoren durch ionisierende Strahlung

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 290. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 5./6. Dezember 2017

Vorwort

Die Frage, ob ionisierende Strahlung die Entstehung oder das Wachstum benigner (gutartiger) Tumoren begünstigen kann, war lange Zeit eine wenig beachtete Thematik im Strahlenschutz.

In der aktuellen Fassung der wissenschaftlichen Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 2402 aus dem Jahr 2011 in Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung „Erkrankungen durch ionisierende Strahlen", veröffentlicht im Gemeinsamen Ministerialblatt Nr. 49-51, wird allerdings nun festgestellt, dass „ ... ggf. auch benigne Tumoren als strahlenbedingte Spätschäden bedeutsam ..." sind. Jedoch erfolgt keine nähere Spezifizierung, um welche benignen Tumoren es sich handeln könnte.

Auf Bitten des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) ist die Strahlenschutzkommission (SSK) dieser Fragestellung nachgegangen.

Zur Erarbeitung eines Entwurfs der vorliegenden Stellungnahme wurde die Arbeitsgruppe „Benigne Tumoren" (A113) des Ausschusses „Strahlenrisiko" (A1) eingerichtet, der folgende Mitglieder angehörten:

- Prof. Dr. Wolfgang-Ulrich Müller (Essen)
- Dr. Harald Dörr (Institut für Radiobiologie der Bundeswehr, München)
- Dipl.-Phys. Franz Fehringer (Berufsgenossenschaft Energie, Textil, Elektro, Medienerzeugnisse, Köln)
- Prof. Dr. Claudia Fournier (Helmholtz Zentrum, Darmstadt)
    - Dr. Gael Hammer (Laboratoire National de Santé, Luxembourg)
- Dr. Peter Jacob (Schliersee)
- Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel (Universitätsklinikum Essen)
- Prof. Dr. Hajo Zeeb (Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH, Bremen)

In der wissenschaftlichen Begründung wird der Kenntnisstand zu den Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren sowie zu den tierexperimentellen und epidemiologischen Ergebnissen einzelner Tumorarten dargestellt. Die Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Daten werden in der Stellungnahme zusammengefasst.

Einige dieser Erkrankungen gehen mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität oder sogar mit lebensbedrohenden Konsequenzen einher. Der SSK ist es daher auch ein Anliegen darzustellen, inwieweit strahlenbedingte benigne Tumoren im Strahlenschutz allgemein in der Bewertung von Gesundheitsrisiken durch Strahlenexpositionen berücksichtigt werden sollten.

Bonn, im Februar 2018

Prof. Dr. Joachim Breckow	*Prof. Dr. Wolfgang-Ulrich Müller*
Vorsitzender der Strahlenschutzkommission	Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Benigne Tumoren"

Inhalt

Stellungnahme **5**
1 Einleitung **5**
2 Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren **6**
3 Benigne Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems **7**
4 Schilddrüsenknoten **7**
5 Benigne Tumoren in weiteren Lokalisationen **7**
6 Gutartige Tumorarten, die nach Strahlenexposition nicht vermehrt aufgetreten sind **8**
7 Stellungnahme **8**
Wissenschaftliche Begründung **9**
1 Definition „benigne Tumoren“ **9**
2 Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren **10**
2.1 Grundzüge der Tumorentwicklung 10
2.2 Auf welchen Stufen der Tumorentwicklung wirkt Strahlung? 10
2.3 Molekulare Grundlagen des Übergangs von Normalgewebe zu benignen Tumoren und Weiterentwicklung zu malignen Stadien (am Beispiel Darmkrebs) 11
2.4 Mechanismen der Entstehung benigner Tumoren an weiteren Beispielen 11
2.4.1 Meningeome 11
2.4.2 Schilddrüsentumoren 12
2.5 Zusammenfassung 13
3 Benigne Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems **14**
3.1 Einleitung 14
3.2 Ergebnisse 14
3.3 Zusammenfassung 17
4 Schilddrüsenknoten **17**
4.1 Einleitung 17
4.2 Epidemiologische Studien 18
4.2.1 Atombombenexplosionen über Hiroshima und Nagasaki 18
4.2.2 Atmosphärische Atombombentests 19
4.2.3 Atomwaffenproduktion 19
4.2.4 Tschernobyl-Unfall 20
4.2.5 Medizinische Expositionen 21
4.3 Risikobewertung 22
4.4 Schilddrüsenknoten in der Präfektur Fukushima 24
4.5 Zusammenfassung 25

5 Benigne Tumoren in weiteren Lokalisationen 26
5.1 Hypophyse 26
5.2 Speicheldrüse 26
5.3 Lunge 27
5.4 Brust (Mamma) 27
5.5 Darm 28
5.6 Niere 29
5.7 Leber 29
5.8 Ovar 29
5.9 Uterus 30
5.10 Knochen/Knorpel 30
5.11 Haut 30
5.12 Zusammenfassung 31
6 Literatur 31
Anhang 44
A1 Schilddrüsenknoten 44
A2 Meningeome 45

Stellungnahme

1 Einleitung

Die vorliegende Stellungnahme befasst sich mit der Frage, ob ionisierende Strahlung die Entstehung oder das Wachstum benigner (gutartiger) Tumoren begünstigen kann. Tumor bedeutet im weiteren Sinne eine örtlich umschriebene Zunahme des Gewebevolumens. Im engeren Sinne werden unter Tumoren gewebliche Neubildungen (Neoplasien) in Form eines spontanen, autonomen und irreversiblen Wachstums verstanden, das über jenes eines normalen Gewebes hinausgeht. Benigne Tumoren sind gekennzeichnet durch eine gut differenzierte, homogene und gewebetypische Struktur, ein langsam verdrängendes Wachstum sowie durch eine gute Abgrenzbarkeit zu dem umliegenden Gewebe. Sie zeigen kein invasives Wachstum in das umliegende Gewebe und entwickeln keine Tochtergeschwülste (Metastasen). Benigne Tumoren besitzen keine oder nur geringgradige Zellveränderungen sowie eine geringe mitotische Aktivität. Allerdings können einige benigne Tumoren Vorstufen zu malignen (bösartigen) Tumoren sein (z. B. Adenome des Darms). Die Einteilung in benigne und maligne ist unter anderem deswegen nicht immer einfach.

Es ist vielfach gesichert, dass ionisierende Strahlung maligne Tumoren (Krebs) auslösen kann. Die Datenbasis in Bezug auf die Auslösung von benignen Tumoren durch ionisierende Strahlung ist viel unsicherer. Das hat eine ganze Reihe von Gründen:

- Statistiken zur Erkrankungshäufigkeit sind in aller Regel nicht vollständig.
- Da gutartige Tumoren sehr selten die Todesursache sind, sind sie über Totenscheine kaum zu erfassen.
- Da viele gutartige Tumoren die Lebensqualität entweder gar nicht oder bei weitem nicht so stark beeinträchtigen wie die bösartigen, fehlt auch ein gewisser Druck, systematische Studien durchzuführen.

In der Vergangenheit wurden die gutartigen Tumoren im Merkblatt zur BK Nr. 2402 (Berufskrankheit Nr. 2402 „Erkrankungen durch ionisierende Strahlen“; Bekanntmachung des BMA vom 13. Mai 1991, BArbBl. 7-8/72) gar nicht erwähnt. Daraus wurde vielfach geschlossen, dass ionisierende Strahlung keine gutartigen Tumoren auslöst. In der aktuellen Fassung von 2011 der wissenschaftlichen Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 2402 wird in der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung „Erkrankungen durch ionisierende Strahlen”, veröffentlicht im Gemeinsamen Ministerialblatt Nr. 49-51, 2011, festgestellt, dass „...ggf. auch benigne Tumoren als strahlenbedingte Spätschäden bedeutsam...” sind. Allerdings wird nicht näher spezifiziert, um welche benignen Tumoren es gehen könnte.

Daher hat das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) die Strahlenschutzkommission (SSK) um „eine Stellungnahme zu den Voraussetzungen gebeten, unter denen bestimmte benigne Tumoren bei der Begutachtung von Berufserkrankung Nr. 2402 berücksichtigt werden sollten“. Weiterhin wurde darum gebeten „zu benennen, welche benignen Tumorentitäten betrachtet werden sollten“.

Es stellte sich heraus, dass nicht nur die Datenlage insgesamt für viele gutartige Tumoren unzureichend ist, um Risikoschätzungen durchführen zu können, vielmehr ist es auch sehr schwierig, die wenigen Daten, die es gibt, zu finden. Das liegt daran, dass häufig gutartige Tumoren nur nebenbei in den Publikationen erwähnt werden, die sich mit bösartigen Tumoren beschäftigen. Dadurch sind Informationen zu den gutartigen Tumoren über die üblichen Indiziersysteme nur schwer oder gar nicht zu finden. Im Wesentlichen ging die Arbeitsgruppe bei der Erarbeitung der vorliegenden Stellungnahme folgendermaßen vor:

1. Orientierende Literatursuche zur Thematik in PubMed,
2. Durchsicht aller Berichte des United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) zur Thematik,
3. Ermittlung aller Such- und Klassifikationsterme zu diesen Arbeiten via Eingabe in Literaturdatenbank und Erfassung von Schlagwörtern (MESH-Terms) für die weitere gezielte Literatursuche,
4. gezielte Durchführung der Literatursuche in der PubMed-Datenbank,
5. Auswertung einer oder mehrerer Kernpublikationen.

Generell ist es schwierig, epidemiologische Studien systematisch über Datenbankrecherchen zu finden, weil Titel und Zusammenfassung der Arbeiten im Falle von Kohortenstudien nicht zwingend eine Angabe über den gesuchten speziellen Tumor oder das Organ enthalten und im Falle von Fall-Kontroll-Studien nicht zwingend über den interessierenden Risikofaktor. Diese Informationen sind oft nur im Text der Artikel zu finden. Daher ist eine Suchstrategie in der Regel sehr breit anzulegen, und nicht von vorneherein auf die Stichworte „Kohortenstudie“ oder „Fall-Kontroll-Studie“ o. ä. einzuschränken. Es ist außerdem sinnvoll, Literaturzitate aus einschlägigen Publikationen und Veröffentlichungen „am Rande“ des eigentlichen Themas zu durchsuchen. All dies wurde hier gemacht.

Konzeptionell wäre es möglich, Daten, die im Rahmen der NAKO-Gesundheitsstudie (Nationale Kohorte) oder eines organisierten Früherkennungsprogramms (z. B. für Darmkrebs) erhoben werden, für eine Studie zum Zusammenhang des Auftretens von gutartigen Tumoren mit einer Strahlenexposition zu nutzen. Dabei ist mit zwei wichtigen Quellen von Verzerrungen zu rechnen: Erinnerungsbias wird wahrscheinlich die Rekonstruktion der Exposition beeinflussen, und Selektionsbias wird durch das unterschiedliche Teilnahmeverhalten nach sozioökonomischem Status entstehen. Zurzeit ist allerdings eine solche Datenerhebung im Rahmen einer der oben erwähnten Studien nicht vorgesehen.

Im Folgenden werden in Kurzform die in der wissenschaftlichen Begründung ausführlich diskutierten Themen zu den Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren sowie zu den tierexperimentellen und epidemiologischen Ergebnissen einzelner Tumorarten (v. a. Hirn und Schilddrüse) dargestellt. Die Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Daten werden in der Stellungnahme zusammengefasst.

2 Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren

Aus den in den folgenden Kapiteln dargestellten Beispielen wird deutlich, dass ionisierende Strahlung in bestimmten Organen maligne und auch benigne Tumoren induzieren kann. Unabhängig vom Einwirken von Strahlung sind die der Entstehung von benignen und malignen Tumoren zugrundeliegenden Mechanismen vergleichbar und damit gehören die gutartigen Tumoren in die im Strahlenschutz gebräuchliche Kategorie der stochastischen Effekte. Dabei spielen genetische und epigenetische Veränderungen sowie die Ausbildung einer tumorfördernden Umgebung eine Rolle; beides kann eine Folge von Bestrahlung sein. So können zufällig hervorgerufene Mutationen in Genen bedeutsam sein, die beispielsweise für Zellüberleben, Proliferation oder DNA-Reparatur zuständig sind und dabei erste Schritte in Richtung Tumorgenese darstellen (z. B. Schilddrüsenadenom). Solche Mutationen können auch eine bereits bestehende genetische Prädisposition so ergänzen, dass es zur Ausbildung eines Tumors kommt (z. B. Meningeom). Deshalb kann angenommen werden, dass benigne Tumoren prinzipiell durch Strahlenexpositionen induziert werden können. Es ist aber bis jetzt nicht geklärt, warum in manchen Organen oder Tumorarten benigne Tumoren die Vorstufen von

malignen Tumoren sind und in anderen Arten benigne Formen unabhängig von malignen Formen entstehen oder selten in ein malignes Stadium übergehen. Ebenfalls ungeklärt ist, warum es für einige Organe weder für benigne noch für maligne Formen Hinweise für eine Rolle von Strahlenexpositionen bei der Tumorentstehung gibt.

3 Benigne Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems

Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und benignen Hirntumoren belegen einen deutlichen positiven Zusammenhang für Meningeome. Dies ergeben insbesondere Langzeituntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen, die eine therapeutische Röntgenbestrahlung erhielten. Die Bestrahlungen wurden bei Kindern mit einem Pilzbefall der Kopfhaut mit mittleren Dosen um 1,5 Gy bzw. bei an Krebs erkrankten Kindern (zumeist mit Dosen deutlich über 10 Gy) durchgeführt. Auch in der Kohorte der Atombombenüberlebenden finden sich bei einer deutlich niedrigeren mittleren Dosis (0,27 Gy) erhöhte strahlungsassoziierte Meningeomrisiken, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Für andere benigne Hirntumoren liegen zu wenige Studien für eine Einschätzung der Assoziation vor.

4 Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind häufig und in der Regel gutartig. Die in entsprechenden Studien festgestellte Prävalenz hängt von der Studiengruppe und dem Studienprotokoll ab. Ultraschalluntersuchungen ergaben eine Prävalenz von 19 % bis 57 %. Die Prävalenz steigt mit dem Alter der untersuchten Personen. Sie ist höher bei Frauen und in Jodmangelgebieten. Durch die weite Verbreitung und die verbesserte Technik von Ultraschallgeräten hat sich die Anzahl der detektierten Knoten vergrößert und damit die beobachtete Inzidenz erhöht.

Epidemiologische Studien zeigen, dass nach Strahlenexpositionen in der Kindheit das Risiko für benigne Schilddrüsenknoten steigt. Dies gilt allerdings nur für lange Zeiträume nach Exposition, für kurze Zeiträume (< 10 Jahre) jedoch nicht. Es deutet sich an, dass das zusätzliche relative Risiko pro Schilddrüsendosis für Schilddrüsenknoten über längere Zeiträume gemittelt vergleichbar ist mit dem für Schilddrüsenkrebs. Das zusätzliche Risiko ist besonders ausgeprägt für große Knoten (> 10 mm).

Für Expositionen im Erwachsenenalter liegen nicht genügend Studien vor, um Schlussfolgerungen auf Erhöhungen der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zu ziehen.

5 Benigne Tumoren in weiteren Lokalisationen

Vereinzelt wurden die Ergebnisse von Tierexperimenten und epidemiologischen Studien zu weiteren benignen Tumorarten publiziert. Insbesondere gilt dies für folgende Lokalisationen: Hypophyse, Speicheldrüse, Brust (Mamma), Darm, Niere, Leber, Ovar, Uterus, Knochen/ Knorpel, Haut.

6 Gutartige Tumorarten, die nach Strahlenexposition nicht vermehrt aufgetreten sind

Die Frage, ob bestimmte gutartige Tumoren nach Strahlenexposition nicht beobachtet werden, ist schwierig zu beantworten. Man könnte vermuten, dass in den oben aufgeführten Studien diejenigen benignen Tumor-Arten, die nicht erwähnt werden, nicht oder nur sehr selten durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden. Bei dieser Überlegung gilt es, die folgenden Einschränkungen zu beachten:

1. Eine ganze Reihe gutartiger Tumoren verursacht keine oder nur geringe Beschwerden, so dass sie nicht erfasst werden.
2. Einige Studien starteten schon mit einer bestimmten Fragestellung und registrierten andere Tumorarten nicht (das war beispielsweise typisch für die ersten Tinea capitis-Studien, die sich nur auf Schilddrüsentumoren konzentrierten, wohingegen spätere Analysen z. B. auch eine Erhöhung von gutartigen Speicheldrüsentumoren nachwiesen).
3. Eine große Zahl epidemiologischer Studien war viel zu klein, um seltenere Tumoren zu erfassen.

7 Stellungnahme

Auf der Basis der in der wissenschaftlichen Begründung aufgeführten Daten stellt die SSK fest:

- Gutartige Tumoren können durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden.
- Einige gutartige Tumoren gehen mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität oder sogar mit lebensbedrohenden Konsequenzen einher. Dies gilt vor allem für gutartige intrakranielle Tumoren. Strahlenbedingte gutartige Tumoren sollten daher im Strahlenschutz allgemein in der Bewertung von Gesundheitsrisiken durch Strahlenexpositionen berücksichtigt werden.
- Eine Ablehnung der Anerkennung einer Erkrankung als berufsbedingt gemäß BK 2402 mit der alleinigen Begründung, dass gutartige Tumoren durch ionisierende Strahlung nicht auslösbar seien, ist nicht angebracht. Die derzeitige sehr limitierte Datenlage wird es jedoch nur in seltenen Fällen erlauben, eine Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen ionisierender Strahlung und einem gutartigen Tumor im individuellen Fall herzustellen. Es besteht erheblicher Forschungsbedarf, um ein besseres Verständnis zu erlangen.
- Es gibt Hinweise (insbesondere für Schilddrüsenadenome und Meningeome), über welche Mechanismen ionisierende Strahlung gutartige Tumoren auslöst. Darüber hinaus gibt es Evidenz für die Erhöhung der Inzidenz von großen Schilddrüsenknoten nach Expositionen in der Kindheit mit Schilddrüsendosen im Bereich von einigen hundert Milligray bis zu einigen Gray. Über lange Zeiträume gemittelt ist die zusätzliche relative Inzidenzrate vergleichbar zum Schilddrüsenkrebs, die zusätzliche absolute Rate ist höher. Ebenfalls im Bereich einiger hundert Milligray bis zu einigen Gray gibt es Evidenz für eine Erhöhung der Anzahl von Meningeomen.

Wissenschaftliche Begründung

1 Definition „benigne Tumoren“

Tumor bedeutet im weiteren Sinne eine örtlich umschriebene Zunahme des Gewebevolumens als lokalisierte Schwellung durch z. B. Ödem oder akute bzw. chronische Entzündung. Tumor im Sinne einer Schwellung ist Bestandteil der sogenannten klassischen Entzündungszeichen nach Celsus (Aulus Cornelius Celsus; geb. um 25 v. Chr., gest. um 50 n. Chr.; römischer Enzyklopädist): Rubor (Rötung), Calor (Hitze), Tumor (Schwellung), Dolor (Schmerz) und Functio laesa (gestörte Funktion; dieses fünfte Kriterium wurde von Galenos hinzugefügt).

Im engeren Sinne werden unter Tumoren gewebliche Neubildungen (Neoplasien) in Form eines spontanen, autonomen und irreversiblen Wachstums verstanden, das über jenes eines normalen Gewebes hinausgeht. Neoplasien können jede Art von Gewebe betreffen. Die Einordnung von Tumoren erfolgt nach ihrem biologischen Verhalten sowie nach dem jeweiligen Ursprungsgewebe.

In der Bezeichnung Tumor im Sinne einer geweblichen Neubildung ist noch keine Wertung hinsichtlich der Dignität enthalten, also hinsichtlich der Wertung als gutartiger (benigner) oder als bösartiger (maligner) Tumor. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren orientiert sich im Wesentlichen an den Kriterien Differenzierungsgrad, Wachstumsrate, lokale Invasion und Metastasierung. Allerdings ist die Klassifizierung in benigne oder maligne nicht immer einfach. Benigne Tumoren sind nach den vorgenannten Kriterien gekennzeichnet durch eine gut differenzierte, homogene und gewebetypische Struktur, ein langsam verdrängendes Wachstum sowie durch eine gute Abgrenzbarkeit zu dem umliegenden Gewebe. Sie zeigen kein invasives Wachstum in das umliegende Gewebe und entwickeln keine Tochtergeschwülste (Metastasen). Benigne Tumoren besitzen keine oder nur geringgradige Zellveränderungen sowie eine geringe mitotische Aktivität. Maligne Tumoren zeichnen sich im Vergleich zu den benignen Tumoren durch einen unterschiedlichen Differenzierungsgrad, Atypien, hohe Zellteilungsrate, lokal infiltratives und destruktives Wachstum sowie potentieller Metastasierung in Abhängigkeit von Stadium und Differenzierungsgrad aus.

Benigne Tumoren werden im Rahmen der histologisch-histogenetischen Tumor-Klassifikation nach dem jeweiligen Ursprungsgewebe weiter differenziert. Die Benennung erfolgt durch das jeweilige Ursprungsgewebe sowie die angehängte Endung „-om“ (v. a. historisch bedingt gibt es hiervon Ausnahmen wie z. B. das „Melanom“).

Benigne Tumoren epithelialen Ursprungs sind z. B. das Plattenepithelpapillom (Plattenepithel), Urothelpapillom (Urothel) und das Adenom (Drüsenepithel). Zu den benignen mesenchymalen Tumoren gehören das Fibrom (Bindegewebe), Lipom (Fettgewebe), Chondrom (Knorpel), Osteom (Knochen), Leiomyom (glatte Muskulatur) und Hämangiom (Blutgefäße).

Neben den möglichen klinischen Konsequenzen des verdrängenden Wachstums benigner Tumoren können auch in Abhängigkeit des Ausgangsgewebes vorhandene sekretorische Eigenschaften des Tumors für klinisch relevante Symptome verantwortlich sein (z. B. Insulinom, Gastrinom).

2 Mechanismen der Entstehung von benignen Tumoren

2.1 Grundzüge der Tumorentwicklung

Als essenzielle Faktoren beim Übergang von normal regulierten Zellen zu Tumorzellen sind genetische Schäden und epigenetische Veränderungen anzusehen, die im Rahmen der zellulären Reparaturmechanismen nicht oder falsch repariert wurden. Die Schäden manifestieren auf Ebene der DNA und des Chromatins (Mutationen, epigenetische Veränderungen) und auf chromosomaler Ebene (strukturelle und numerische Aberrationen, „loss of heterozygosity" LOH). Daraus können durch weitere Veränderungen Tumoren entstehen. Es gibt zahlreiche Ähnlichkeiten unter anderem auch auf der Ebene genetischer Schäden zwischen benignen und malignen Tumoren (Marino-Enriquez und Fletcher 2014). Die benignen Tumoren gehören daher ebenso wie die malignen Tumoren in die im Strahlenschutz verwendete Kategorie der stochastischen Effekte.

Inzwischen werden auch andere Prozesse als Kennzeichen einer tumorigenen Entwicklung betrachtet. Dies betrifft vor allem äußere Faktoren, wozu fördernde oder inhibierende Wirkungen der Tumorumgebung zählen. Hierbei wird der Einfluss des Immunsystems zunehmend deutlich. Ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Entzündungsprozessen („cancer related inflammation", CRI), einschließlich Angiogenese, ist inzwischen zumindest für maligne Tumoren etabliert (Hanahan und Weinberg 2011). Bei Entzündung wird zwischen intrinsischen und extrinsischen Mechanismen unterschieden (Colotta et al. 2009). Der intrinsische Mechanismus geht über die Schaffung einer inflammatorischen Mikroumgebung, z. B. durch Mutationen im (proliferationsfördernden) Ras-Raf-Signalweg in den Tumorzellen (Karnoub und Weinberg 2008), während der extrinsische Mechanismus auf entzündlichen Prozessen basiert, die unter anderem von Infektionen (z. B. Helicobacter, Papilloma-Virus) oder zum Beispiel durch chronisch-entzündliche Darm-Erkrankungen ausgelöst werden. Obwohl es Hinweise auf Entzündungsprozesse aufgrund der genannten Mutationen (Balmain et al. 1984) oder auch veränderter Genexpression (Todisco 2017) bei der Entstehung von benignen Tumoren gibt, sind die Mechanismen für benigne Tumoren nicht gut dokumentiert. Es ist aber davon auszugehen, dass Entzündungen tumorfördernde Bedingungen schaffen können, z. B. über den Wechsel von tumor-assoziierten Effektorzellen zu immunsuppressiven Subtypen (Colotta et al. 2009).

2.2 Auf welchen Stufen der Tumorentwicklung wirkt Strahlung?

Sowohl durch ionisierende Strahlung direkt als auch über reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) können Schäden an der DNA oder anderen relevanten Zielstrukturen entstehen. Außerdem werden als Folge von Bestrahlung intrazellulär ROS und Stickstoff-Oxid (NO) freigesetzt. Strahlung induziert so potenziell direkt oder indirekt:

- Mutationen in kritischen Genen und
- Entzündungen, die für eine fördernde Umgebung des Tumors sorgen.

In beiden Fällen kann genetische Instabilität bewirkt werden. Daraus ergibt sich, dass Strahlung auf verschiedenen Stufen der Tumorentwicklung wirken kann. Das Risiko für eine Tumorentwicklung ist für einzelne Gewebe, Organe und Individuen unterschiedlich. Es wird diskutiert, dass ein gewisser Anteil des Risikos auf Umweltfaktoren und Prädisposition zurückzuführen ist, aber auch, dass die Gesamtzahl der Zellteilungen von selbsterneuernden Zellen (Stammzellen), die die Gewebshomöostase erhalten, mit dem Lebenszeitrisiko für Krebs korreliert (Tomasetti und Vogelstein 2015). Dieser Zusammenhang wird aber gegenwärtig noch

kontrovers diskutiert (Tomasetti und Vogelstein 2015, Nowak und Waclaw 2017, Little et al. 2016).

2.3 Molekulare Grundlagen des Übergangs von Normalgewebe zu benignen Tumoren und Weiterentwicklung zu malignen Stadien (am Beispiel Darmkrebs)

Die molekularen Grundlagen der Entstehung von gutartigen Tumoren und ein möglicher Übergang zu malignen Formen sind für Darmtumoren, bei denen es sich zu 95 % um Karzinome handelt, gut verstanden. In diesem Fall sind die benignen Tumoren als Vorstufe von malignen Formen anzusehen, bei denen Entzündung eine große Rolle spielt. Die benignen Vorstufen müssen aber wahrscheinlich nicht immer vorhanden sein. Ob die benignen Vorstufen eine Folge von Entzündung sind oder ob diese durch Mutationen entstehen und dann eine entzündliche Umgebung erst fördern, kann nach Datenlage nicht eindeutig festgestellt werden. Die kausalen Abläufe sind aber sicher tumorspezifisch, da die Entwicklung von Darmkrebs auch auf Keimbahn-Mutationen beruhen kann (Gelsomino et al. 2016). Die entzündliche Umgebung kann in manchen Fällen auch auf eine chronisch-inflammatorische Erkrankung zurückgehen, und zwar in erster Linie auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Charakteristisch für den Übergang von Normalgewebe zum Tumor ist genetische Mikrosatelliten-Instabilität (durch Überexpression von Proteinen der Basen-Exzisions-Reparatur, vor allem bei Colitis ulcerosa) (Colotta et al. 2009) und Allelverlust (Boland et al. 1995).

Der anschließende Übergang zu malignen Stadien wird durch Veränderungen im TP53-Lokus sowie anderen kritischen Genen (z. B. APC, adenomatous polyposis coli) verursacht, außerdem ist der Mismatch-Reparaturweg inaktiviert (Colotta et al. 2009). Charakteristisch sind weiterhin Mutationen in den Ras- und Raf-Genen (Karnoub und Weinberg 2008) und epitheliale-mesenchymale Transition (Tam und Weinberg 2013).

Das sich daraus entwickelnde invasive Stadium ist durch eine hohe Anzahl an Allel-Variationen, die sich aufgrund der genetischen Instabilität herausgebildet haben, gekennzeichnet. Dazu gehören wegen der persistierenden Entzündung der Transkriptionsaktivator STAT3, mit Auswirkungen auf Proliferation und Apoptose (c-Myc, Mci-1, Cyclin B, Bcl-2) und auf die chromosomale Stabilität (FAT 10) (Colotta et al. 2009).

Allerdings liegen für gutartige Darmtumoren zurzeit keine eindeutigen Hinweise auf einen Zusammenhang mit Strahlenexposition vor (s. Abschnitt 5.5). Selbst für die bösartigen Dünndarmtumoren scheint nur ein geringer Zusammenhang zu bestehen; etwas deutlicher ist der Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Dickdarmkrebs (UN 2006, S. 62-64).

Die Mechanismen der Entstehung von gutartigen Tumoren, bei denen epidemiologische Studien einen Zusammenhang zu vorangegangener Strahlenexposition gezeigt haben, sind am Beispiel von Adenomen der Schilddrüse und von Meningeomen im Folgenden genauer erläutert.

2.4 Mechanismen der Entstehung benigner Tumoren an weiteren Beispielen

2.4.1 Meningeome

Ein wichtiges Beispiel für einen benignen Tumor, der durch Strahlung verursacht werden kann, ist das Meningeom (für eine ausführliche medizinische Charakterisierung s. Anhang), der häufigste primäre Tumor (etwa ein Drittel der Fälle) des Zentralen Nervensystems (Blakely und Plotkin 2016).

Die Ursprungszellen des Meningeoms sind Zellen einer Schicht der Hirnhaut, der Arachnoidea, die mesenchymale („fibroblastisch“) und epitheliale („meningothelial“) Charakteristika aufweisen. Auch wenn Meningeome meist benigne sind und auch bleiben, gibt es selten infiltrierende, aggressive Formen, die sich aus den benignen Stadien entwickeln oder spontan entstehen können (Brastianos et al. 2013).

Direkt assoziiert mit dem Auftreten von Meningeomen, und auch von Schwannomen, sind die Tumorsuppressor-Syndrome Neurofibromatose Typ1 (NF1) und Typ2 (NF2) sowie Schwannomatosis (SWN). Die genannten Syndrome werden durch Keimbahnmutationen in Tumorsuppressor-Genen verursacht, die zu einem mutierten und einem normalen Allel führen. Wenn zusätzlich im zweiten Allel Mutationen auftreten, kommt es zur Entstehung von Tumoren, und zwar Meningeomen, Schwannomen oder anderen meist gutartigen Tumoren des zentralen oder peripheren Nervensystems (Blakely und Plotkin 2016).

Die Erkrankungen Neurofibromatose und Schwannomatosis stellen Risikofaktoren für ein Auftreten von Meningeomen dar. Entsprechend ist in etwa 50 % der Meningeome das für Neurofibromatose verantwortliche NF2 (auch Merlin genannt) durch Mutationen, Allelverlust oder durch epigenetische Mechanismen inaktiviert (Miettinen 2006). NF2-Protein fungiert als Stabilisator von zellulären Membranen und reguliert Signalwege des Zellwachstums über Inhibition von Tyrosinkinase-Rezeptoren. Außerdem bewirkt der Verlust von funktionellem, nukleärem NF2, ähnlich wie NF1, eine Aktivierung von Signalwegen, die Überleben und Proliferation unterstützen (mTOR, RAC1 und FAK) (Blakely und Plotkin 2016).

Neuere Untersuchungen zeigen für manche Meningeom-Subtypen zusätzlich Mutationen in den Onkogenen AKT1, SMO und mTOR, einschließlich dadurch veränderter Signaltransduktionen (Mutationen in Hedgehog- und PI3K/AKT-Signalwegen) (Brastianos et al. 2013) und Mutationen in Transkriptionsfaktoren, die eine Rolle bei der Induktion von Pluripotenz spielen (Clark et al. 2013, Abedalthagafi et al. 2016).

Zusammengefasst ist das Auftreten von Meningeomen eng mit genetischer Prädisposition, d. h. Mutationen in Tumorsuppressor-Genen in der Keimbahn, verknüpft. Der Übergang zum benignen Tumor ist durch kompletten Allelverlust und Mutationen in Onkogenen gekennzeichnet, die grundsätzlich auch durch Strahlenexposition bedingt sein können. Zum Beitrag der Tumorumgebung ist nichts bekannt. Ein Übergang zu malignen Formen ist selten, ähnlich wie bei anderen benignen Tumoren des zentralen Nervensystems.

2.4.2 Schilddrüsentumoren

Bei benignen Schilddrüsentumoren handelt es sich fast ausschließlich um follikuläre Adenome oder deren Varianten, die aus epithelialen Schilddrüsenzellen (Thyreozyten) hervorgehen (für eine ausführliche medizinische Charakterisierung von Schilddrüsenknoten s. Anhang). Man spezifiziert darunter „autonome“ Adenome, in denen in vermehrtem Maße Schilddrüsenhormone (Trijodthyronin und Thyroxin) gebildet werden. Die Grundlage der Überproduktion ist eine Abkopplung vom normalen Regulationsmechanismus, der von der Hypophyse ausgeht (Thyrotropin, TSH, bindet an den Thyrotropin-Rezeptor TSH-R, (Corvilain 2003)). Eine Häufung des Auftretens autonomer Adenome findet sich in Jodmangelgebieten, mit zunehmendem Alter und bei Frauen deutlicher als bei Männern.

Liegt bei einem Schilddrüsenknoten keine Hormonüberproduktion vor, sondern eine Hypofunktionalität, spricht man vom „szintigraphisch kalten Knoten“, bei dem die Abgrenzung zwischen benignem und malignem Wachstum erforderlich ist. Das follikuläre Adenom ist ein benigner Tumor, der jedoch nur selten eine Vorstufe für einen malignen Tumor darstellt. Genetische Veränderungen, die bereits für maligne Formen von Schilddrüsenkrebs beschrieben wurden (Cassinelli et al. 2009), werden inzwischen durch Verwendung sensitiverer

Nachweismethoden auch häufig bei benignen Schilddrüsentumoren beobachtet, wo sie mit einem beschleunigten Wachstum der Knoten in Verbindung gebracht werden (Marotta et al. 2011). Betroffen ist das RET-Gen, das für einen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert; Translokationen und Mutationen führen zu einer Aktivierung (RET/PTC), die eine nukleäre Translokation von β-Catenin nach sich zieht. Auch gibt es einzelne Untersuchungen zu Genvarianten von DNA-Reparaturproteinen und Cytokinen, auf deren Grundlage eine Assoziation mit dem Auftreten von Schilddrüsenknoten diskutiert wird (Sigurdson et al. 2009, Penna-Martinez et al. 2014).

Für die Ausbildung von Malignität ist zusätzlich ein gehäuftes Auftreten von Mutationen in Onkogenen, insbesondere des MAP-Kinase Signalweges nötig (Sapio et al. 2007), wie unter anderem bei Atombomben-Überlebenden gezeigt wurde (Hamatani et al. 2008). Auch spielt je nach Grad der Entdifferenzierung der „intrinsische Mechanismus“, d. h. die Schaffung einer inflammatorischen Mikroumgebung durch Mutationen eine Rolle (Borrello et al. 2005, Mantovani et al. 2008, Mantovani 2009). Allerdings wird ein Übergang vom follikulären Adenom zu einem follikulären Karzinom praktisch nicht beobachtet (UN 2013, S. 187 bis 193; s. insbesondere die Zusammenfassung der Studien zu benignen Schilddrüsentumoren bei Kindern, § C147) und stellt daher kein vordringliches Problem dar. In der Klinik stehen vor allem die mit dem Auftreten von einem Adenom einhergehende Hyperfunktionalität der Schilddrüse im Vordergrund sowie die Unsicherheit bei der diagnostischen Abgrenzung zum Karzinom. Letztere führt zu weiteren diagnostischen Maßnahmen, ggf. bis hin zu operativen Eingriffen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das Auftreten spezifischer Mutationen in Thyreozyten zur Entwicklung eines follikulären Adenoms beiträgt, die in den malignen Formen ebenfalls zu finden sind und daher eine diagnostische Abgrenzung erschweren. Inwiefern die zufällige Induktion von bestimmten Mutationen bereits vorhandene genetische Veränderungen oder auch andere Gegebenheiten in der Umgebung des entstehenden Tumors dazu beitragen, ob nach Strahlenexposition ein Adenom induziert wird bzw. ob ein follikuläres Adenom zu einem Karzinom entartet, bleibt im Moment noch offen.

2.5 Zusammenfassung

Tumoren entstehen durch genetische und/oder epigenetische Schäden (Mutationen in kritischen Genen, genetische Instabilität) in einer begünstigenden Mikroumgebung. Ebenfalls gefördert wird die Tumorentwicklung durch systemische Einflüsse, einschließlich chronischer Entzündung und Immunreaktionen, die ebenfalls genetische Instabilität verursachen können. Bestrahlung kann sich auf allen Stufen der Tumorentwicklung auswirken. Benigne Darmtumoren können sich zu malignen Tumoren entwickeln; Veränderungen in Tumorsuppressor-Genen können den Übergang in ein malignes Stadium verursachen. Bei benignen Darmtumoren liegen allerdings keine Hinweise auf einen Zusammenhang zu Strahlenexposition vor.

Hingegen spielt eine Strahlenexposition bei der Entstehung benigner und maligner Schilddrüsentumoren eine Rolle, wie epidemiologische Studien gezeigt haben. Benigne und maligne Schilddrüsentumoren entstehen weitgehend unabhängig voneinander. In beiden Formen spielen aber genetische Veränderungen in Genen der Proliferation und DNA-Reparatur als auslösende Faktoren eine Rolle, während Entzündung erst bei fortschreitender Malignität beobachtet wurde. Es ist offen, unter welchen Bedingungen ein benigner oder maligner Schilddrüsentumor entsteht bzw. ob das zufällige Auftreten von Mutationen in den jeweils relevanten Genen und Ursprungszellen entscheidend ist. Im Gegensatz dazu ist für benigne Hirn-Tumoren, zum Beispiel Meningeome, eine genetische Prädisposition gezeigt worden. Durch eine

Strahlenexposition können zusätzliche Mutationen zum Beispiel in Onkogenen induziert werden, was dann zur Ausbildung des Tumors führt.

3 Benigne Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems

3.1 Einleitung

Von besonderer Bedeutung als größere Gruppe benigner Hirntumoren sind einerseits die Meningeome (s. Anhang), andererseits die Schwannome zu nennen. Zu den seltenen benignen Tumoren des ZNS gehören die Hypophysenadenome sowie die Akustikusneurinome.

In epidemiologischen Studien zur Frage der Assoziation zwischen ionisierender Strahlung und Hirn- und anderen ZNS-Tumoren besteht die besondere Problematik, dass in vielen Studien keine genaue Abgrenzung zwischen bösartigen und gutartigen Tumoren erfolgt. Als Gründe hierfür gelten:

a) Bei Studien zu Todesursachen liegen nicht immer histologische Befunde vor, die eine Unterscheidung erlauben.

b) Das klinische Verhalten dieser Tumoren ist nicht immer sicher in maligne versus benigne zu differenzieren, da eine Raumforderung im Schädel aufgrund des begrenzten knöchernen Volumens auch ohne sonstige Zeichen der Malignität zu schweren, auch tödlichen Folgen führen kann.

Als weiteres Problem ist aus Sicht der Evidenzzusammenstellung zu nennen:

c) Daten zu benignen Hirntumoren werden in epidemiologischen Studien zu Risiken ionisierender Strahlung in Einzeltabellen genannt, ohne im Zentrum der jeweiligen Arbeiten zu stehen und entsprechend durch bibliographische Suchen in Titel und Abstrakt der jeweiligen Arbeit identifizierbar zu sein.

Angaben aus den UNSCEAR-Berichten

UNSCEAR-Berichte enthalten vereinzelt Angaben zu epidemiologischen Studien mit Ergebnissen bezüglich benigner Hirntumoren, die jedoch nicht über die unten diskutierten Studien hinausgehen. Der UNSCEAR 2013 Report (Annex B: Effects of radiation exposure of children, UN 2013) enthält eine Übersicht über Altersdifferenzen bei Risikoabschätzungen für Hirn- und ZNS-Tumor-Inzidenzen und -Mortalitäten aus Studien zur medizinischen Strahlenexposition. In Bezug auf benigne Tumoren werden hier konkret zwei Studien genannt: eine Studie (Neglia et al. 2006), die Hinweise, allerdings fern der statistischen Signifikanz, auf eine Altersabhängigkeit des strahlenassoziierten Meningeomrisikos enthält, sowie die israelische Tinea capitis-Studie mit einem deutlich erhöhten Risiko für Meningeome nach therapeutischer Strahlenexposition (Sadetzki et al. 2005). Beide Studien werden in den Folgeabschnitten genauer erläutert.

Eine Reihe weiterer Studien unter Kindern und Jugendlichen nach Strahlentherapie enthält Angaben zu Meningeomen und/oder malignen Hirntumoren als Folgeerkrankungen, die Daten sind jedoch unzureichend, um aussagekräftige Risikoschätzungen für benigne Hirntumoren zu ergeben (UN 2013, S.134-135).

3.2 Ergebnisse

Ein systematischer Review von Braganza et al. (2012) wurde als Kernpublikation für diesen Themenbereich identifiziert. Die Autoren berichten über ionisierende Strahlung und das Risiko

von Hirn- und ZNS-Tumoren. Sie identifizieren 11 relevante epidemiologische Artikel unter 413 initialen Treffern in der PubMed-Literaturdatenbank, die über acht verschiedene Kohorten berichteten. Vier Studien enthielten Angaben zu Risiken für Meningeome, nur eine Publikation enthielt eine Risikoschätzung für Schwannome.

Eine erweiterte Literaturrecherche mit denselben Suchtermen wie bei Braganza et al. (2012) mit Enddatum Februar 2016 ergab als weitere relevante Einzelstudien zur Thematik der Risiken für (benigne) Hirntumorrisiken nach Strahlenexposition die Studie von Pearce et al. (2012) und Mathews et al. (2013) zu Risiken nach diagnostischer Computertomographie. Allerdings werden in diesen Untersuchungen den bisherigen Publikationen zufolge keine getrennten Risiken für benigne versus maligne Hirntumoren angegeben.

Schwannome:

Preston et al. (2007) berichten über solide Tumoren in der Life Span Studie im Follow-up von knapp 82 000 Atombombenüberlebenden bis 1998. Ausgehend von einer mittleren Hirndosis von 0,27 Gy und 64 Schwannom-Fällen wurde ein erhöhtes Exzess Relatives Risiko (ERR)[1] pro Dosis von 4,5 (95%-KI[2]: 1,9 – 9,2) Gy^{-1} ermittelt; das Risiko ist deutlich höher für Männer (ERR pro Dosis = 8,0 Gy^{-1}) als für Frauen (ERR pro Dosis = 2,3 Gy^{-1}). Diese Studie ist die einzige mit einem konkreten Risikoschätzer für das strahlenassoziierte Schwannomrisiko.

Meningeome:

Dieselbe Studie berichtet in der Auswertung von 2007 über 110 Meningeomfälle und ein ERR pro Dosis von 0,64 (95 %-KI: -0,01 – 1,8) Gy^{-1}, bei einer mittleren Hirndosis von 0,27 Gy (s. o.). Damit ist die Risikoerhöhung in dieser Studie nicht statistisch signifikant, anders als in den drei weiteren Studien mit konkreten Risikoschätzern für benigne Hirntumoren, die von Braganza et al. (2012) identifiziert wurden.

In einer israelischen Kohorte von Kindern mit Pilzbefall der Kopfhaut (Tinea capitis), die mit ionisierender Strahlung behandelt wurden (Sadetzki et al. 2005), wird im Follow-up 40 Jahre nach Exposition (Median) ein statistisch signifikant erhöhtes ERR pro Dosis von 5,01 (95 %-KI: 2,66 – 9,80) Sv^{-1} für Meningeome (n=86) berichtet, auch das EAR pro Dosis ist mit 0,48 (95 % KI: 0,28 – 0,73) (10^4 Personenjahre Sv)$^{-1}$ signifikant erhöht. Die mittlere geschätzte Hirndosis wurde mit 1,5 Gy (Spanne 1 Gy bis 6 Gy) angegeben. In der Auswertung nach Dosiskategorien fand sich ein ERR von 2,64 für Dosen ≤ 1,2 Gy, und ein deutlich höheres ERR von 18,8 für Dosen über 2,6 Gy. Eine Altersabhängigkeit des Meningeomrisikos bezüglich der Exposition wurde nicht gefunden. 75 % der Fälle traten erst mehr als 30 Jahre nach der Exposition auf. In der Tinea Capitis-Kohorte aus New York werden keine getrennten Risikoberechnungen für benigne Hirntumoren (vier Meningeome, fünf vestibuläre Schwannome in der mit Röntgenstrahlung behandelten Gruppe) angegeben (Shore et al. 2003), die Gesamt-SIR (standardized incidence ratio) für die insgesamt 16 Hirntumoren liegt bei 3,0 (95 %-KI: 1,3 – 5,9). Die mittlere Hirndosis in dieser Kohorte wird mit 1,4 Gy angegeben.

---

[1] Das ERR pro Dosis beschreibt das zusätzliche relative Risiko, das mit einer definierten Dosiseinheit (oft: 1 Gy) im Vergleich zu einer Personengruppe ohne Strahlenexposition verbunden ist. Das relative Risiko (RR) ist der Quotient der Inzidenz- oder Mortalitätsraten der verglichenen Gruppen, das ERR entspricht numerisch dem Wert des RR minus 1. Das EAR ist das zusätzliche absolute Risiko und ergibt sich aus der Differenz der Risiken zwischen der mit definierter Strahlendosis exponierten Gruppe und dem Basisrisiko ohne Exposition in dieser Gruppe. In der Literatur wird teilweise anstelle des ERR das EOR (excess odds ratio) verwendet, das bei niedrigen Häufigkeiten einer Erkrankung (weniger als etwa 10% in einer Population) numerisch in etwa dem ERR entspricht.

[2] KI = Konfidenzintervall

Neglia et al. (2006) berichten über Folgetumoren in einer Kohorte von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter in den USA, die mit ionisierender Strahlung therapiert wurden. Das Meningeomrisiko war insgesamt für strahlentherapierte gegenüber nicht strahlentherapeutisch behandelten Kindern deutlich erhöht (Odds Ratio OR = 9,94, 95 %-KI: 2,17 – 45,6), das Risiko ist zudem stark von der Dosis abhängig. Das ERR pro Dosis wird bei 66 Meningeomfällen (als Zweittumoren) mit 1,06 (95 %-KI: 0,21 – 8,15) Gy^{-1} angegeben, es finden sich Hinweise auf eine Altersabhängigkeit des Risikos: Kinder, die bei Strahlenexposition jünger als fünf Jahre waren, weisen kein erhöhtes ERR pro Dosis für Meningeome auf, für Kinder mit Exposition im Alter 5 Jahre bis < 10 Jahre liegt das ERR pro Dosis bei 1,99 (95 %-KI: 0,28 – 21,1) Gy^{-1}, für Alter bei Exposition 10 Jahre bis ≤ 20 Jahre ist das ERR pro Dosis mit 1,36 (95 %-KI: 0,10 – 30,7) Gy^{-1} ebenfalls leicht erhöht. Die kleinen Fallzahlen sind zu beachten. Die mittlere Hirndosis in der Gruppe der Meningeomfälle und bei den entsprechenden Kontrollen wird mit 9 Gy angegeben (Spanne < 1Gy bis > 45 Gy). 52 der 58 Meningeomfälle mit verwertbaren Angaben erhielten für ihre Grunderkrankung therapeutische Dosen von 20 Gy und mehr.

Eine vergleichbare Studie unter Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter aus Großbritannien (Taylor et al. 2010) ergab ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Meningeome nach Röntgenbestrahlung mit therapeutischen Dosen (n = 137), mit einem 479-fach erhöhten Risiko bei denjenigen mit mehr als 40 Gy Hirndosis im Vergleich zu Nicht-Exponierten. Das ERR pro Dosis wird mit 5,1 (95 %-KI: 0,7 – 107,7) Gy^{-1} angegeben. Die mittlere Hirndosis wird nur für die Gliomerkrankten und deren Kontrollpersonen angegeben, hier beträgt sie etwa 10 Gy.

Damit findet sich insgesamt ein positiver Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Meningeomen in den analysierten Studien, der stärker ist als die Assoziation von Strahlendosis und malignen Gliomen. Braganza et al. (2012) geben ein gepooltes ERR pro Dosis von 1,8 (95 %-KI: -0,51 – 4,14) Gy^{-1} an. Bei Stratifizierung nach Geschlecht ergeben sich höhere Schätzwerte für Männer (ERR pro Dosis = 2,45 (95 %-KI: -0,64 – 5,54) Gy^{-1}) als für Frauen (ERR pro Dosis = 0,54 (95 %-KI: -0,32 – 1,40) Gy^{-1}). Für das Schwannomrisiko liegt nur ein Schätzwert aus der LSS vor, der als Hinweis auf erhöhte Risiken zu werten ist.

Eine Metaanalyse zum Risiko von Meningeomen nach dentalen Röntgenaufnahmen (Xu et al. 2015) ergab unter insgesamt 6 174 Fällen und 19 459 Kontrollpersonen aus sieben Studien keine erhöhten Risiken in der gepoolten Auswertung (OR = 0,97; 95 %-KI: 0,70 – 1,32), allerdings fanden sich für bestimmte Aufnahmen („bitewing"-Aufnahmen) nach der Auswertung zweier Studien (Claus et al. 2012, Longstreth et al. 2004) leicht erhöhte Risiken (OR = 1,73; 95 %-KI: 1,28 – 2,34).

Eine Fall-Kontrollanalyse von 381 Meningeomfällen im Rahmen der Interphone-Studie ergab weder eine statistisch signifikante Risikoerhöhung bei EMF (elektromagnetische Felder)-Expositionen noch bei diagnostischer Röntgenstrahlung noch bei einer gemeinsamen Einwirkung von EMF und diagnostischer Röntgenstrahlung (Blettner et al. 2007). Das OR für diagnostische Röntgenstrahlung (Vergleich: jemals vs. niemals exponiert) lag bei 1,07 (95 %-KI: 0,80 – 1,44). In Bezug auf Strahlentherapie des Hals-Nacken-Bereichs wurden stärker erhöhte Risiken (Meningeome OR = 2,32, 95 %-KI: 0,90 – 5,96 / Akustikusneurinome OR = 6,45, 95 %-KI: 0,62 – 7,16) berichtet. Es konnten nur Selbstberichte über diagnostische Röntgenuntersuchungen verwendet werden, da objektive Expositionsdaten nicht vorlagen.

Im Jahr 2013 wurde zudem noch eine weitere systematische Übersichtsarbeit publiziert (Bowers et al. 2013), die aber in Bezug auf den Zusammenhang benigner Hirntumoren mit ionisierender Strahlung keine weiteren Studien oder andere Informationen enthält.

3.3 Zusammenfassung

Es liegen weltweit nur wenige aussagekräftige Studien vor, die eine getrennte Analyse der Assoziation maligner und benigner Hirntumoren mit ionisierender Strahlung zulassen. Zu beachten ist, dass sich die hier beschriebenen benignen und malignen Hirntumoren oft nicht gut unterscheiden lassen, u. a. aufgrund eines in beiden Fällen häufig langsamen Wachstums. Auch als benigne klassifizierte Tumoren können aufgrund der Raumforderung im knöchernen Schädel schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben.

Die vorliegenden Studien ergeben insgesamt Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und Meningeomen, für andere benigne Tumoren ist ein Zusammenhang weder auszuschließen noch zu bestätigen, da die Aussagekraft der vorliegenden Studien zu gering ist.

Die individuelle Expositionsabschätzung ist für die Therapiestudien genauer möglich als für Studien, die sich auf Selbstberichte verlassen. Für die Studien zu dentaler Radiographie ergeben sich ebenfalls nur grobe Dosisschätzungen, die eine Ermittlung dosisbezogener Risiken nicht zulassen.

4 Schilddrüsenknoten

4.1 Einleitung

Dean und Gharib (2008) haben in einem Übersichtsartikel wesentliche Aspekte der Epidemiologie für Schilddrüsenknoten (solide Knoten und mit Wasser oder Blut gefüllte Knoten, die als Zysten bezeichnet werden) dargestellt. In Kürze: Schilddrüsenknoten sind häufig und in der Regel gutartig (zu Pathologie, Diagnostik, klinischen Konsequenzen s. Anhang). Die in entsprechenden Studien festgestellte Prävalenz hängt von der Studiengruppe und dem Studienprotokoll ab. Sie steigt mit dem Alter der untersuchten Personen. Die Prävalenz ist höher bei Frauen und in Jodmangelgebieten. Die bis zum Zeitpunkt der Arbeit von Dean und Gharib (2008) publizierten Studien ergaben durch Ultraschalluntersuchungen eine Prävalenz von 19% bis 35% und durch Autopsien von 8% bis 65%. Durch die weite Verbreitung von Ultraschalluntersuchungen hat sich die Anzahl der detektierten Knoten vergrößert und damit die beobachtete Inzidenz erhöht. Der angemessene Umgang mit gegenwärtig detektierten Knoten, von denen ja offensichtlich die meisten im Laufe des Lebens keine klinischen Symptome bewirken, ist unter Diskussion.

Das Schilddrüsenadenom stellt die häufigste Form der Schilddrüsenknoten dar. Das Adenom ist eine Neoplasie des Follikelepithels und wird als eine Vorstufe zum follikulären Schilddrüsenkrebs gesehen. Ob dies auch für das strahleninduzierte Adenom gilt, ist nicht bekannt.

Der Hauptabschnitt dieses Kapitels fasst epidemiologische Studien zur Ausbildung von Schilddrüsenknoten nach Exposition mit ionisierender Strahlung kurz zusammen. In den Arbeiten wird teilweise die Einheit Sievert (Sv) und teilweise die Einheit Gray (Gy) für die Strahlungsart-gewichtete Schilddrüsendosis verwendet. In der vorliegenden Zusammenfassung werden die jeweils in den Originalarbeiten verwendeten Einheiten übernommen.

Im auf den Hauptabschnitt folgenden Abschnitt wird basierend auf den epidemiologischen Studien eine erste Bewertung des Strahlenrisikos für Schilddrüsenknoten vorgenommen. Diese ist auch von besonderer Bedeutung für diejenige Bevölkerungsgruppe in der Präfektur Fukushima, deren Schilddrüse seit Oktober 2011 regelmäßig mit Ultraschall untersucht wird. Die Ergebnisse werden in einem weiteren Abschnitt dargestellt.

4.2 Epidemiologische Studien

4.2.1 Atombombenexplosionen über Hiroshima und Nagasaki

Imaizumi et al. (2006) untersuchten zwischen März 2000 und Februar 2003 die Schilddrüse von 4091 Mitgliedern der epidemiologischen Kohorte der Atombombenüberlebenden. Das mittlere Alter der 1352 männlichen und 2739 weiblichen Personen betrug 70 Jahre. Für 1833 Studienteilnehmer (44,8 %) wurden Schilddrüsenerkrankungen festgestellt. Die Erkrankungsrate unter Männern betrug 32,2 % (436 Fälle) und unter Frauen 51,0 % (1397 Fälle). Für die weiteren Untersuchungen wurden Personen ausgeschlossen, die in utero exponiert worden waren, die sich während der Bombenexplosion nicht in der Stadt aufgehalten hatten oder deren Strahlendosis nicht bekannt war. Unter den verbliebenen 3185 Studienteilnehmern betrug der Mittelwert der Dosis 0,45 Sv, der Median ca. 0,09 Sv. Die Prävalenzen der Knoten und aller untersuchten Untergruppen waren signifikant mit der Schilddrüsendosis assoziiert (Tabelle 4.1). Es wurde jedoch keine Assoziation auto-immuner Schilddrüsenerkrankungen mit der Strahlendosis gefunden.

Tab. 4.1 Zusätzliches odds ratio (EOR[3]) pro Schilddrüsendosis in den Jahren 2000 bis 2003 für Schilddrüsenknoten und deren Untergruppen unter 3185 Atombombenüberlebenden (Imaizumi et al. 2006).

Art der Schilddrüsenknoten	Anzahl der Personen	Häufigkeit (%)	EOR (95 %-KI) pro Dosis, Sv^{-1}
Solide Knoten	464	14,6	2,01 (1,33; 2,94)
Maligne Tumoren	70	2,2	1,95 (0,67; 4,92)
Gutartige Knoten	156	4,9	1,53 (0,76; 2,67)
Zysten	244	7,7	0,89 (0,48; 1,47)

Imaizumi et al. (2015) untersuchten 3087 Atombombenüberlebende, die zum Zeitpunkt der Exposition jünger als 10 Jahre alt waren. Die Schilddrüsenuntersuchungen beinhalteten Ultraschallaufnahmen, die im Zeitraum Oktober 2007 bis Oktober 2011 durchgeführt wurden, und Biopsien solider Knoten mittels Feinnadelaspiration. Für 2668 Personen (86,4 % der untersuchten Personen) konnten die Untersuchungsergebnisse in Bezug zu den Schilddrüsendosen durch die Strahlenexpositionen in Folge der Atombombenexplosion gesetzt werden. Das mittlere Alter der 1213 männlichen und 1455 weiblichen Personen betrug 68,2 Jahre. Der Mittelwert der Dosis betrug 0,18 Gy, der Median ca. 0,02 Gy. Für 470 Studienteilnehmer (17,6 %) wurden Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm festgestellt. Die Anzahl der Knoten und alle untersuchten Untergruppen waren signifikant mit der Schilddrüsendosis assoziiert (Tabelle 4.2). Die EORs für alle Knoten und die Untergruppe solider Knoten nahmen signifikant mit zunehmendem Alter bei Exposition ab. Es ergab sich keine signifikante Abhängigkeit der EORs vom Geschlecht, von Schilddrüsenerkrankungen in der Familie, von Schilddrüsenantikörpern oder vom Verzehr von Seetang. Für kleine Knoten (< 10 mm) ergab sich keine Assoziation mit der Schilddrüsendosis.

[3] Erläuterung zu EOR siehe Fußnote 1, S. 14

Tab. 4.2 Zusätzliches odds ratio (EOR) pro Schilddrüsendosis im Zeitraum 2007 bis 2011 für große Schilddrüsenknoten (größer 10 mm) und deren Untergruppen unter 2668 Atombombenüberlebenden, die während der Kindheit exponiert wurden (Imaizumi et al. 2015).

Art der Schilddrüsenknoten	Anzahl der Personen	Häufigkeit (%)	EOR (95 %-KI) pro Dosis, Gy^{-1}
Alle Knoten	470[a]	17,6	1,65 (0,89; 2,64)
Solide Knoten	427	16,0	1,72 (0,93; 2,75)
Maligne Tumoren	47	1,8	4,40 (1,75; 9,97)
Gutartige Knoten	186	7,0	2,07 (1,16; 3,39)
Zysten	49	1,8	1,11 (0,15; 3,12)

[a] Einige Studienteilnehmer hatte solide Knoten und Zysten

4.2.2 Atmosphärische Atombombentests

Davis et al. (2004) untersuchten im Zeitraum 1992 bis 1997 Personen, die zwischen 1940 und 1957 in einem der Counties geboren wurden, die durch die im Hanford-Testgebiet durchgeführten Atombombenversuche kontaminiert worden waren. Die Expositionen traten im Zeitraum 1944 bis 1957 auf mit den höchsten Werten in 1945 und 1946. Das mittlere Alter bei Schilddrüsenuntersuchung von 3440 Personen betrug 51 Jahre. 3191 dieser Personen waren exponiert. Ihre mittlere Schilddrüsendosis war 0,17 Gy, der Median lag bei 0,10 Gy. Dosen höher als 1 Gy wurden für 24 Personen berechnet. Insgesamt wurden unter den Frauen 182 Tumoren diagnostiziert (10,4%), davon 12 (0,7%) bösartige Tumoren und 170 gutartige Knoten (9,7%), sowie 86 Tumoren unter den Männern (5,1%), davon 7 (0,4%) bösartige Tumoren und 79 gutartige Knoten (4,7%). Es zeigte sich keine Abhängigkeit von der Schilddrüsendosis.

Land et al. (2008) führten im Jahre 1998 Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse von 2994 Bewohnern von acht Orten im Nordosten Kasachstans durch, die durch die Atombombentests auf dem Semipalatinsk-Testgebiet in den Jahren 1949 bis 1962 kontaminiert wurden. Individuelle Schilddrüsendosen durch externe und interne Strahlung wurden mit Hilfe von Daten zur Bodenkontamination, Wohngeschichte und Verzehrsgewohnheiten, insbesondere von Milch, rekonstruiert. Die Dosen lagen in einem Bereich von 0 Gy bis über 10 Gy mit einem Mittelwert von 0,35 Gy. Es wurden für 18% der Männer und 39% der Frauen Schilddrüsenknoten festgestellt. Die Häufigkeit nahm signifikant mit dem Alter und mit der Strahlendosis zu. Das EOR pro Dosis betrug 2,42 (95%-KI: 1,31 – 4,16) Gy^{-1} für Männer und 0,22 (95%-KI: 0,02 – 0,52) Gy^{-1} für Frauen. Die Prävalenz von papillärem Schilddrüsenkrebs betrug 0,9% und war nicht mit der Schilddrüsendosis assoziiert.

Das geschlechtsgemittelte EOR pro Dosis für Schilddrüsenknoten lag in der Studie von Sigurdson et al. (2009) bei 0,30 (95%-KI: 0,05 – 0,56) Gy^{-1}. Für Knoten mit dem Polymorphismus im *XRCC1* ergab sich eine Tendenz für ein höheres EOR pro Dosis als für Knoten ohne den Polymorphismus.

4.2.3 Atomwaffenproduktion

Mushkacheva et al. (2006) untersuchten zwischen 1998 und 2001 insgesamt 894 in den Jahren 1952 und 1953 geborene Einwohner von Ozyorsk, einer Stadt im Südural, die durch atmosphärische I-131-Freisetzungen aus der Produktionsanlage Majak insbesondere in den frühen fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts exponiert wurden. Es wurden klinische

(Palpation) und Ultraschall-Untersuchungen der Schilddrüse durchgeführt. Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten unter den zum Zeitpunkt der Freisetzungen in Ozyorsk geborenen Einwohnern war mit 20,8% signifikant höher als unter den Einwohnern, die erst zu einem späteren Zeitpunkt in die Stadt zogen (14,4%). Die relative Inzidenzrate war besonders hoch für solitäre Knoten und für Knoten größer 10 mm.

4.2.4 Tschernobyl-Unfall

Mettler et al. (1992) führten 4,5 Jahre nach dem Tschernobyl-Unfall Schilddrüsenuntersuchungen von jeweils ca. 100 Personen in kontaminierten und nicht-kontaminierten Gebieten durch. Einzelne Schilddrüsenknoten wurden mit der Sonographie in 0,7% der Kinder und 14,9% der Erwachsenen gefunden, multinodulare Struma in 3% der Erwachsenen. Insgesamt waren Schilddrüsenknoten bei Frauen häufiger als bei Männern. Es ergaben sich keine Unterschiede der Prävalenzen in den kontaminierten und nicht-kontaminierten Gebieten.

Ito et al. (1995) untersuchten in den Jahren 1991 bis 1993 die Schilddrüse von 26406 Jungen und 28648 Mädchen aus vom Tschernobyl-Unfall kontaminierten Gebieten, die zum Zeitpunkt des Unfalls im Alter von 10 Jahren oder jünger waren. Für 2,5% der Kinder wurden Anomalitäten der Schilddrüse festgestellt, wobei der Anteil in den höher kontaminierten Oblasts (Bryansk, Gomel, Kiev, Zhitomir) mit 1,4% bis 3,6% höher war als in dem weniger kontaminierten Oblast Mogilev mit 1,0%. Zytologische Untersuchungen von 171 mit Feinnadelaspiration gewonnenen Biopsien ergaben vier Krebsfälle (2,3%), 11 follikuläre Neoplasien (6,4%), 32 adenomatöse Struma (18,7%), 41 Zysten (24%) und 53 Fälle chronischer Schilddrüsenentzündung. Für 30 Proben ergab sich kein klares Ergebnis.

Inskip et al. (1997) untersuchten im Jahre 1995 die Schilddrüse von 1984 Aufräumarbeitern des Tschernobyl-Unfalls. Das mittlere Alter bei Ankunft an der Unfallstelle betrug 32 Jahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Schilddrüsenuntersuchung 40 Jahre. Die mittlere externe Dosis betrug 0,11 Gy. Bei 201 Arbeitern (10,2%) wurden Schilddrüsenknoten gefunden. Die Prävalenz der Knoten stieg mit dem Alter und zeigte keine Abhängigkeit von der Dosis. Die Autoren geben die folgenden möglichen Gründe für die anscheinende Abwesenheit einer Dosisabhängigkeit an: Niedrige Dosis; länger anhaltende Exposition (und damit besonders niedrige Dosisleistung); Fehler in der Dosisbestimmung (was eine möglicherweise existierende Dosisabhängigkeit verwischen würde); niedrige Sensitivität von Erwachsenen für Schilddrüsenerkrankungen durch Exposition mit ionisierender Strahlung; zu kurze Zeit nach Exposition, um eine strahleninduzierte Schilddrüsenerkrankung zu bewirken.

Zablotska et al. (2008) analysierten die Dosisabhängigkeit von 23 follikulären Schilddrüsenadenomen, die während des ersten Screenings (1998 bis 2000) in der UkrAm (UkraineAmerikanische)-Kohorte von 12504 Ukrainern gefunden wurden. Für alle Kohorten-Mitglieder war während der ersten zwei Monate nach dem Tschernobyl-Unfall die I-131-Aktivität in der Schilddrüse gemessen worden. Unter Annahme einer linearen Dosiswirkungsbeziehung ergab sich ein zusätzliches relatives Risiko pro Schilddrüsendosis von 2,07 (95%-KI: 0,28 – 0,31) Gy^{-1}. Das zusätzliche Risiko war unter Frauen etwas höher als unter Männern.

O'Kane et al. (2010) analysierten im Zeitraum 1998 bis 2007 durchgeführte Ultraschallmessungen der Schilddrüse von Mitgliedern der UkrAm-Kohorte hinsichtlich der Frage, in welchem Maße ein in einer Untersuchung detektierter Schilddrüsenknoten in einer früheren Untersuchung hätte entdeckt werden können. Jeweils drei Pathologen untersuchten 140 Fälle. In 24% der Fälle stellte sich heraus, dass ein Schilddrüsenknoten bereits vorhanden gewesen war, aber erst in der Nachuntersuchung mit Hilfe der Information, dass in einer späteren Untersuchung ein Knoten gefunden wurde, von mindestens einem Pathologen ausfindig

gemacht werden konnte. In 11 % der Fälle fanden alle drei Pathologen den Befund bereits in einer früheren Aufnahme. Die Studie zeigt keine Evidenz für ein schnelles Wachstum der Knoten. Auf Grund der relativ hohen Rate an bei den früheren Untersuchungen nicht gefundenen Knoten warnen die Autoren, bei der Interpretation von Ultraschallstudien von Schilddrüsenknoten vorsichtig zu sein.

Hayashida et al. (2012) führten im Zeitraum 2009 bis 2010 eine zweite Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse von jeweils 160 Ukrainern durch, für die in einer ersten Ultraschall-untersuchung im Zeitraum 1991 bis 2000 Schilddrüsenknoten entweder festgestellt oder nicht festgestellt worden waren. Es zeigte sich, dass in der ersten Gruppe die Anzahl und Größe der Knoten signifikant zugenommen hatten. Zytologie von mit Feinnadelaspiration gewonnenen Biopsien erwies drei Proben als bösartig und ergab für neun Proben den Verdacht auf eine Bösartigkeit. Damit wurden in 7,5 % der Schilddrüsen mit Knoten (12 von 160) eine Bösartigkeit oder ein Verdacht auf eine Bösartigkeit festgestellt. Unter den 160 Personen, für die bei der ersten Untersuchung kein Knoten nachgewiesen werden konnte, ergab auch die zweite Untersuchung kein positives Ergebnis.

Zablotska et al. (2015) analysierten Daten von Schilddrüsenuntersuchungen, die 11 bis 15 Jahre nach dem Tschernobyl-Unfall an 11 613 weißrussischen Personen durchgeführt wurden, die zum Zeitpunkt des Unfalls im Kindes- oder Jugendalter waren. Für alle Personen wurde die I-131-Aktivität in der Schilddrüse während der ersten zwei Monate nach dem Unfall gemessen und die individuelle Schilddrüsendosis abgeschätzt. Es wurden 39 follikuläre Adenome gefunden. Das zusätzliche Odds Ratio pro Schilddrüsendosis lag bei 2,2 (95 %-KI: 0,41 – 13,1) Gy^{-1}. Es war besonders hoch für Personen, die im jungen Kindesalter exponiert wurden.

4.2.5 Medizinische Expositionen

Schneider et al. (1993) begannen im Jahre 1974 Personen, deren Kopf-/Halsbereich wegen gutartiger Erkrankungen im Kindesalter geröntgt worden war, nach Schilddrüsenerkrankungen zu befragen und eine Untersuchung der Schilddrüse anzubieten. Dies führte im befragten Personenkreis ab 1974 zu häufigeren Untersuchungen der Schilddrüse als im Zeitraum davor. Insgesamt konnten für 2 634 Personen die Schilddrüsendosen durch die Röntgenunter-suchungen rekonstruiert und Daten zu Schilddrüsenerkrankungen erhoben werden. Das mittlere Alter bei der ersten Röntgenaufnahme war 4,3 Jahre, die Schilddrüsendosen lagen in einem Bereich von 0,05 Gy bis 2 Gy mit einem Mittelwert von 0,59 Gy. Alters- und geschlechtsadjustiert lag die Prävalenz für Schilddrüsenknoten in einem Alter von 30 Jahren bis 34 Jahren vor 1974 bei 0,26 % und im späteren Zeitraum bei 1,57 %. Das durch die Strahlenexposition ERR pro Dosis unterschied sich in den beiden Zeitintervallen nicht und lag bei 9,1 (95 %-KI: 4 – 33) Gy^{-1}. Es gab Hinweise, dass das ERR im Zeitraum von 25 bis 29 Jahren nach der Exposition ein Maximum hat und bis zum Ende des Follow-up (mehr als 40 Jahre nach Exposition) erhöht bleibt. Mehr als ein Drittel aller Knoten wurden in der Studie im Zeitraum von 25 bis 29 Jahren nach der ersten Exposition beobachtet.

Lubin et al. (2004) analysierten den Einfluss von Dosisunsicherheiten auf die Schätzung von Strahlenrisiken für Schilddrüsenerkrankungen unter Personen, die zur Behandlung von Tinea capitis im Kindesalter mit ionisierender Strahlung exponiert wurden. Die Studiengruppe bestand aus 10 834 Personen, die im Zeitraum 1948 bis 1960 mit Röntgenstrahlung behandelt wurden, und Kontrollgruppen nicht exponierter Personen. Benigne Tumoren (Schilddrüsen-knoten inklusive Adenome) wurden durch eine Israel-weite Suche in Aufzeichnungen pathologischer Untersuchungen im Zeitraum 1950 bis 1980 identifiziert. Unter den exponierten Personen wurden 55, unter den nicht-exponierten Personen 41 gutartige Schilddrüsentumoren gefunden. Es ergab sich ein zusätzliches relatives Risiko pro Schilddrüsendosis von

1,19 (95 %-KI: 0,5 – 2,3) Gy^{-1}. Das Strahlenrisiko war besonders ausgeprägt für einen Zeitraum von 20 bis 24 Jahren nach Exposition. Für längere Zeiträume lag nur sehr wenig Information vor.

4.3 Risikobewertung

Die Ergebnisse der einzelnen epidemiologischen Studien zum Strahlenrisiko für Schilddrüsenknoten sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst. Für kurze Zeiten nach Exposition (< 10 Jahre) überwiegt die Anzahl der Studien, in denen keine Abhängigkeit von der Strahlenexposition gefunden wurde. Für den Zeitraum von 10 bis 40 Jahren nach Exposition überwiegt die Anzahl der Studien mit einer signifikant erhöhten Häufigkeit von Schilddrüsenknoten nach Strahlenexposition, wobei allerdings im Wesentlichen nur eine Studie zur Exposition im Erwachsenenalter vorliegt. Für sehr lange Zeiten (49 bis 64 Jahre) nach Strahlenexposition im Kindesalter zeigen die vorliegenden Studien insbesondere für große Knoten (> 10 mm) eine signifikante Dosisabhängigkeit. Insgesamt deuten die Studien auf eine Erhöhung der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten nach einer längeren Zeit nach einer Exposition mit ionisierender Strahlung hin.

Für Expositionen in der Kindheit deutet sich an, dass das zusätzliche relative Risiko pro Schilddrüsendosis für Schilddrüsenknoten vergleichbar ist mit dem für Schilddrüsenkrebs (Jacob et al. 2014 und Referenzen darin). Für Expositionen im Erwachsenenalter liegen nicht genügend Studien vor, um Schlussfolgerungen auf Erhöhungen der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zu ziehen.

Tab. 4.3 EOR bzw. ERR pro Schilddrüsendosis (Gy^{-1}) für Schilddrüsenknoten in einer Reihe von epidemiologischen Studien.

Mittlere Zeit nach Exposition (Jahre)	Mittleres Alter bei Exposition (Jahre)	
	<18	>18
4-9	*keine Evidenz* (Mettler et al. 1992) *erhöhtes Risiko*[a] (Ito 1995)	*keine Evidenz* (Mettler et al.1992) *keine Evidenz* (Inskip1997)
10-24	*1,19 (95%-KI: 0,5 – 2,3)* (Lubin et al. 2004) *2,07 (95%-KI: 0,28 – 10,31)* (Zablotska et al. 2008) *2,2 (95%-KI: 0,41 – 13,1)* (Zablotska et al. 2015)	
25-40	*keine Evidenz* (Davis et al. 2004) *9,1 (95%-KI: 4 – 33)* (Schneider et al. 1993)	*m: 2,42 (1,31; 4,16)* *w: 0,22 (0,02; 0,52)* (Land et al. 2008) *0,30 (0,05; 0,56)* (Sigurdson et al. 2009)
49-64	*Solide Knoten: 2,01 (1,33; 2,94)* *Zysten: 0,89 (0,48; 1,47)* (Imaizumi et al. 2006) *< 10 mm: keine Evidenz* *>10mm: 1,65 (0,89; 2,64)*[b] (Imaizumi et al. 2015) *> 10 mm: erhöhtes Risiko*[a] (Mushkacheva et al. 2006)	

[a] keine Angabe zur Dosis

[b] Abnahme der zusätzlichen Rate mit zunehmenden Alter bei Exposition

Tabelle 4.4 fasst Prävalenzen von Schilddrüsenknoten in einer Reihe von epidemiologischen Studien zusammen. Die Prävalenz ist unter Kindern deutlich niedriger als unter Erwachsenen und ist unter Frauen ca. doppelt so hoch wie unter Männern. Mit der Verbesserung der Nachweisverfahren über die letzten Jahrzehnte ist auch die registrierte Prävalenz gestiegen. Wiederholungsmessungen ergaben keine klare Aussage bzgl. der Schnelligkeit des Wachstums der Knoten.

Tab. 4.4 Häufigkeit von Schilddrüsenknoten in einer Reihe von epidemiologischen Studien.

Kalenderjahrperiode der Untersuchung	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre) ≤45	>45
1950-1980	*m: 1,0% w: 2,3%* (Schneider et al. 1993) *0,4%* (Lubin et al. 2004)	
1990-1997	*Kinder: 0,7%* (Mettler et al. 1992) *Kinder: 2,5%* (Ito 1995) *10,2%* (Inskip 1997)	*m: 5,2% w: 11%* (Davis et al. 2004) *17,9%* (Mettler et al.1992)
1998-2011	*0,2%*[a] *(*Zablotska et al. 2008) *0,3%*[a] *(*Zablotska et al. 2015)	*14,6%* (Imaizumi et al. 2006) *≤ 10 mm: 17,6% >10mm: 25,0%* (Imaizumi et al. 2015) *m: 18% w:39%* (Land et al. 2008) *18,5%* (Mushkacheva et al. 2006)

[a]: nur follikuläre Adenome

4.4 Schilddrüsenknoten in der Präfektur Fukushima

Die Medizinische Universität Fukushima (Fukushima Medical University 2015) untersuchte im Zeitraum Oktober 2011 bis August 2015 insgesamt 300476 Personen, die zwischen dem 2. April 1992 und dem 1. April 2011 geboren wurden und zum Zeitpunkt des Fukushima Unfalls in der Präfektur Fukushima lebten oder dort zu Besuch waren. Tabelle 4.5 fasst die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen zusammen.

Die Anzahl solider Knoten entspricht im Wesentlichen der Erwartung auf Grund von früheren Studien (siehe Tabelle 4.4). Kleine solide Knoten (≤5 mm) wurden bei 0,7% der Mädchen und bei 0,5% der Jungen gefunden. Größere solide Knoten waren jedoch deutlich häufiger bei Mädchen (1,0%) als bei Jungen (0,5%).

Es wurde eine sehr hohe Prävalenz von Zysten gefunden (47,9%). Mehr als die Hälfte trug dazu die Prävalenz von sehr kleinen Zysten (≤3 mm) bei (29,3%). Die hohe Prävalenz der Zysten warf die Frage auf, ob diese auf die Strahlenexposition durch den Fukushima-Unfall zurückzuführen sei. Es spricht jedoch Einiges dagegen: Frühere Studien wiesen auf eine relativ lange Latenzzeit für strahleninduzierte Schilddrüsenknoten hin (siehe Abschnitt 4.3). Außerdem wurde in drei japanischen Präfekturen, die nicht durch den Fukushima-Unfall kontaminiert wurden, eine sogar etwas höhere Prävalenz (56,9%) als in der Fukushima-Präfektur gefunden (Hayashida et al. 2013).

Tab. 4.5 Häufigkeit von Schilddrüsenknoten und Zysten in der Erstuntersuchung von 300476 Einwohnern der Fukushima-Präfektur (Fukushima Medical University 2015).

Schilddrüsenanomalie	Anzahl	Häufigkeit (%)
Solide Knoten		
≤ 5 mm	1 715	0,6
> 5 mm	2 275	0,8
alle	3 990	1,3
Zysten		
≤ 20 mm	143901	47,9
> 20 mm	12	0,0
alle	143913	47,9

Die Medizinische Universität Fukushima (Fukushima Medical University 2016) führte im Zeitraum April 2014 bis Dezember 2015 Wiederholungsuntersuchungen von 220088 Personen durch. Tabelle 4.6 fasst die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen zusammen. Kleine solide Knoten (≤5 mm) wurden bei 0,7% der Mädchen und bei 0,5% der Jungen gefunden. Größere solide Knoten waren weiterhin deutlich häufiger bei Mädchen (1,1%) als bei Jungen (0,5%). Es wurde eine noch höhere Prävalenz von Zysten (57,8%) als bei der Erstuntersuchung gefunden. Auffällig ist dabei die besonders starke Zunahme sehr kleiner Zysten (≤3 mm) auf nunmehr (36,9%).

Tab. 4.6 Häufigkeit von Schilddrüsenknoten und Zysten in der Zweituntersuchung von 220088 Einwohnern der Fukushima-Präfektur (Fukushima Medical University 2016).

Schilddrüsenanomalie	Anzahl	Häufigkeit (%)
Solide Knoten		
≤ 5 mm	1302	0,6
> 5 mm	1811	0,8
alle	3113	1,4
Zysten		
≤ 20 mm	129 326	58,8
> 20 mm	6	0,0
alle	129 332	58,8

4.5 Zusammenfassung

Schilddrüsenknoten sind häufig und in der Regel gutartig. Die in entsprechenden Studien festgestellte Prävalenz hängt von der Studiengruppe und dem Studienprotokoll ab. Ultraschalluntersuchungen ergaben eine Prävalenz von 19% bis 57%. Die Prävalenz steigt mit dem Alter der untersuchten Personen. Sie ist höher bei Frauen und in Jodmangelgebieten. Durch die weite Verbreitung von Ultraschalluntersuchungen hat sich die Anzahl der detektierten Knoten vergrößert und damit die Inzidenz erhöht. Der angemessene Umgang mit gegenwärtig detektierten Knoten, von denen ja offensichtlich die meisten im Laufe des Lebens keine klinischen Symptome bewirken, ist unter Diskussion.

Epidemiologische Studien für Expositionen im Kindesalter ergeben ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenknoten für lange Zeiten nach Exposition. Das zusätzliche Risiko ist besonders ausgeprägt für große Knoten (>10 mm). Für kurze Zeiten nach Exposition (<10 Jahre) ergibt

sich jedoch keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko. Es deutet sich an, dass das zusätzliche relative Risiko pro Schilddrüsendosis für Schilddrüsenknoten über längere Zeiträume gemittelt vergleichbar ist mit dem für Schilddrüsenkrebs. Das Risiko für Schilddrüsenknoten ist insbesondere für lange Zeiträume nach Exposition erhöht im Gegensatz zu Schilddrüsenkrebs, für den das Risiko nach einer minimalen Latenzzeit von wenigen Jahren eher für kurze Zeiten nach Exposition erhöht ist. Bei einem vergleichbaren relativen Risiko pro Dosis und gleichzeitig deutlich höheren Inzidenzraten für die Knoten folgt auch ein deutlich höheres absolutes Risiko pro Dosis für die Knoten. Für Expositionen im Erwachsenenalter liegen nicht genügend Studien vor, um Schlussfolgerungen auf Erhöhungen der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zu ziehen.

Die Anzahl solider Schilddrüsenknoten von unter 21-Jährigen in der Präfektur Fukushima während der ersten Jahre nach dem Kernkraftwerksunfall entspricht im Wesentlichen der Erwartung. Es wurde jedoch eine sehr hohe Prävalenz von überwiegend sehr kleinen Zysten gefunden (47,9 %). Da in drei nicht durch den Fukushima-Unfall kontaminierten Präfekturen eine sogar etwas höhere Prävalenz (56,9 %) gefunden wurde, ist davon auszugehen, dass der Effekt auf das intensive Untersuchungsverfahren und nicht auf die Strahlung zurückzuführen ist.

5 Benigne Tumoren in weiteren Lokalisationen

5.1 Hypophyse

In Tierversuchen bei Atombomben-Testdetonationen, die den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki ähnelten, fanden Upton et al. (1960) bei weiblichen Mäusen einen deutlichen Anstieg von Hypophysenadenomen. In der Kontrolle waren 4,2 % der Tiere betroffen, nach Gammastrahlendosen (zwischen etwa 2 Gy und 7 Gy) 7,9 % und nach Neutronen-Exposition (zwischen etwa 0,4 Gy und 4,5 Gy) 14,8 %. Nach Gammastrahlen-Exposition stieg die Häufigkeit zwischen etwa 2 Gy und 6 Gy an, um nach etwa 7 Gy deutlich zurückzugehen.

In einer deskriptiven Studie stellten Juven und Sadetzki (2002) fest, dass die bis dahin gängige Schlussfolgerung, dass Hypophysenadenome beim Menschen durch Strahlung nicht auslösbar seien, fraglich ist. Sie fanden unter etwa 4900 Tinea capitis-Patienten 16 Fälle von Hypophysenadenomen (durchschnittliche Dosis: 0,56 Gy), ohne jedoch Risikobetrachtungen anzustellen. Die Schlussfolgerung lautete daher: “the authors suggest that this series should be considered as preliminary observation that supports the role of ionizing radiation in the development of this tumor”.

Preston et al. (2002) berichteten ebenfalls, dass unter den 80160 Atombombenüberlebenden in Hiroshima und Nagasaki in den Jahren 1958 bis 1995 ein (allerdings nicht signifikanter) Anstieg an Hypophysenadenomen (34 insgesamt, wovon vier mit einem 95 % KI von -0,8 bis 10 möglicherweise auf die Strahlung zurückzuführen waren) zu beobachten war: ERR pro Dosis=1,0 (95%-KI: -0,1–3,1) Sv^{-1}.

5.2 Speicheldrüse

Erstaunlich viele epidemiologische Daten gibt es zu gutartigen Speicheldrüsentumoren, obwohl Speicheldrüsentumoren zu den eher seltenen Tumorerkrankungen gehören. Bereits 1967 fanden Hempelmann et al. (Hempelmann et al. 1967) nach Strahlenexpositionen von Kindern wegen einer Thymus-Vergrößerung vier Fälle von gutartigen Speicheldrüsentumoren unter 2878 Exponierten und einen Fall unter 5006 Geschwisterkindern. In der weiteren Untersuchung

dieser Kohorte wurde im Jahr 1985 ein relatives Risiko von 4,4 (95 %-KI: 1,2 – 16,7) zwischen den bestrahlten Kindern und ihren unbestrahlten Geschwistern ermittelt (Hildreth et al. 1985). Die mittlere Strahlenexposition in Luft betrug 225 R bei einer Spannweite von 25 R bis 1 250 R (100 R entsprechen etwas weniger als 1 Gy).

In der Tinea capitis-Studie wurden unter 10 834 strahlenexponierten Kindern (überwiegend sechs bis acht Jahre alt, Speicheldrüsendosis etwa 0,8 Gy) 14 benigne Speicheldrüsentumoren gefunden, was etwas mehr als einer Verdopplung des Risikos in den Kontrollen entsprach und statistisch signifikant war (Modan et al. 1998).

Erste Schätzungen des absoluten Risikos pro Dosis von gutartigen Speicheldrüsentumoren in Hiroshima und Nagasaki lagen bei $0{,}063 \pm 0{,}035$ Fällen $(10^4 \text{ Personenjahre Gy})^{-1}$ (Takeichi et al. 1976, Ohkita et al. 1978). Spätere Analysen lieferten ein absolutes Risiko pro Dosis von 1,89 (90 % KI: 0,27 – 4,21) $(10^4 \text{ Personenjahre Gy})^{-1}$ und ein zusätzliches relatives Risiko pro Dosis von 0,7 (90 % KI: 0,1 – 1,7) Gy^{-1} basierend auf 64 Fällen (Land et al. 1996, Saku et al. 1997). Besonders hoch war das zusätzliche relative Risiko pro Dosis für Warthin-Tumoren (3,1 Gy^{-1} mit einem 90 %-Konfidenzintervall von (0,6 – 10,3) Gy^{-1}, basierend auf 12 Fällen).

Eine Metaanalyse von Land (1986) unter Zugrundelegung von Studien nach Strahlenexpositionen während der Kindheit wegen medizinischer Indikationen ergab ein absolutes Risiko pro Dosis von $(0{,}44 \pm 0{,}11)$ $(10^4 \text{ Personenjahre Gy})^{-1}$. Auf ein relatives Risiko von 1,5 kamen Preston-Martin et al. (1988) für benigne Speicheldrüsentumoren nach Röntgendiagnostik von Zähnen oberhalb von 0,5 Gy. In einer weiteren Publikation warf dieselbe Autorengruppe allerdings die Frage auf, ob ein erhöhtes Risiko, das v. a. auf die hohen Strahlendosen der zwanziger und dreißiger Jahre zurückzuführen ist, bei den heutigen Strahlendosen noch nachweisbar wäre (Preston-Martin und White 1990). Ebenfalls ein vergleichsweise hohes zusätzliches relatives Risiko beobachteten Schneider et al. (1998) auf der Basis der Analyse einer Kohorte von 2 945 Personen, die als Kinder in den Jahren 1939 bis 1962 aus medizinischen Gründen strahlenexponiert wurden: ERR pro Dosis = 19,6 (95 %-KI: 0,16 bis unbestimmt) Gy^{-1}.

5.3 Lunge

Da bösartige Lungentumoren eindeutig durch ionisierende Strahlung auslösbar sind, ist es naheliegend zu vermuten, dass dies auch für gutartige Lungentumoren gilt. Allerdings wurden hierzu keine Informationen gefunden.

Die breite Suche in PubMed mit der Suchstrategie “ionizing radiation AND adenoma AND (lung OR pleura)” wurde zuletzt am 01. Juni 2016 durchgeführt und lieferte 38 Treffer: Es wurde keine Veröffentlichung zu relevanten epidemiologischen Studien gefunden. Es wurden wenige Veröffentlichungen gefunden, die dem Titel nach Hinweise auf weitere Studien geben konnten, nach Durchsicht der Literaturzitate aber keine weiteren Treffer lieferten (Iwata et al. 2013, Mohr et al. 1999, Nakamura et al. 2009, Oghiso und Yamada 2002, Oghiso und Yamada 2003, Schneider et al. 1999).

5.4 Brust (Mamma)

Wegner und Graul (1964) fanden benigne Brusttumoren nach In-utero-Exposition von 9 Tage alten Wistar-Ratten-Feten. Allerdings wurde dieser Effekt nach In-utero-Exposition am 18. Tag der Schwangerschaft nicht gefunden, ganz im Gegenteil, die Zahl der benignen Mamma-Tumoren nahm gegenüber der Kontrolle sogar ab (Wegner et al. 1961).

Im dritten Follow-up der Studie zu den Folgen einer Strahlenexposition wegen einer Thymus-Vergrößerung berichteten (Hempelmann et al. 1967), dass sechs Fälle benigner Brusttumoren

bei 2878 Strahlenexponierten auftraten und sieben Fälle unter 5006 Geschwisterkindern. Diese Zahl erhöhte sich auf 30 Fälle bei 2856 Strahlenexponierten und ebenfalls 30 Fällen unter 5053 Geschwisterkindern in der Studie, die von Hildreth et al. (1985) publiziert wurde; dies entsprach einem adjustierten (für Geschlecht und 10 Jahre Latenzzeit) relativen Risiko von 2,1 (95%-KI: 1,3−3,5) zwischen den bestrahlten Kindern und ihren unbestrahlten Geschwistern.

Bhatia et al. (2003) fanden unter 1380 Personen, die wegen eines Morbus Hodgkin im Kindesalter eine Strahlentherapie (teilweise in Kombination mit einer Chemotherapie) erhielten, insgesamt 40 benigne Tumoren, wovon drei die Brust (Fibroadenome) betrafen. Leider analysierten die Autoren nur die Daten zu malignen Tumoren und machten keine näheren Angaben zu den benignen Formen.

5.5 Darm

Die Ätiologie von Krebs wird zunehmend besser verstanden, so dass molekularbiologische Methoden heute in der histopathologischen Diagnostik zum Standard gehören. Ging man beim Darmkrebs früher von einer „Adenom-Karzinom-Sequenz“ als entscheidendem Pfad der Karzinogenese aus, wurde in den letzten Jahren aufgrund molekulargenetischer Befunde nachgewiesen, dass weitere Pfade bestehen (Tannapfel et al. 2010).

Der Anteil per Kolonoskopie entdeckter Adenome gehört laut europäischen Richtlinien für Darmkrebsfrüherkennungsprogramme zu den wichtigen zu erfassenden Qualitätsmaßen, so dass epidemiologische Krebsregister sie am ehesten in Begleitung eines solchen Programms systematisch registrieren würden, und dann wahrscheinlich eher hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIEN) als niedriggradige (LGIEN).

Die bewusst breite Suche in Medline mit der Suchstrategie „ionizing radiation AND adenoma” wurde zuletzt am 01. Juni 2016 durchgeführt und lieferte 227 Treffer. Es wurde keine Veröffentlichung zu relevanten epidemiologischen Studien gefunden. Es wurden wenige Veröffentlichungen gefunden, die dem Titel nach Hinweise auf weitere Studien geben konnten (Kaiser et al. 2014, Trani et al. 2013, Okamoto und Yonekawa 2005, van der Houven van Oordt et al. 1997; Bracey et al. 1995, Calmes et al. 1992), darunter viele tierexperimentelle Studien. Die Durchsicht der Literaturzitate lieferte keine weiteren Treffer. Durch die Suche in Berichten von UNSCEAR konnte eine relevante Studie identifiziert werden (Ron et al. 1995). Weitere Suchen lieferten keine zusätzlichen relevanten Treffer.

Die Studie von Ron und Kollegen wird im Bericht von UNSCEAR 2006 zusammengefasst (UN 2008, Annex A, S. 63): „In their tumour registry study of benign gastrointestinal tumour incidence among survivors of the atomic bombings, Ron et al. (Ron et al. 1995) observed 215 histologically confirmed cases of benign colon tumour diagnosed between 1958 and 1989. There was little evidence of a radiation dose response (ERR = 0.14 (95% CI: -0.20, 0.76) Gy^{-1}). However, 74 % of the tumours were diagnosed between 1985 and 1989, presumably reflecting a more frequent use of colonoscopy. The dose response was positive for the period 1958-1984 (ERR = 0.64 (95% CI: -0.11, 2.46) Gy^{-1}), whereas that for the period 1985-1989 was negative (ERR = -0.20 (95% CI: undetermined, 0.47) Gy^{-1}).” Diese Studie liefert damit keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Exposition mit ionisierender Strahlung und Adenomen des Darms.

Es wurde also zum Zusammenhang einer Exposition mit ionisierender Strahlung mit Adenomen des Darms lediglich eine einzige epidemiologische Studie gefunden (Ron et al. 1995). In dieser Studie wurde aktiv in allen zur Verfügung stehenden Quellen nach benignen kolorektalen Tumoren in der ohnehin gut dokumentierten Kohorte der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki gesucht. Diese Studie liefert keine Hinweise auf einen

Zusammenhang. Zum gewählten Studienansatz der aktiven Verfolgung einer Kohorte Strahlenexponierter gibt es kaum Alternativen.

In Ermangelung von Daten kann eine Schätzung des Entstehungsrisikos für benigne Darmtumoren aktuell lediglich über biologisch motivierte Modellierungsansätze gewonnen werden (Kaiser et al. 2014).

5.6 Niere

Nach hohen Strahlendosen (oberhalb von etwa 10 Gy) wurden in Wistar-Ratten benigne Nierentumoren entdeckt (Maldague 1969). Maligne Formen dominierten jedoch eindeutig. Sowohl für maligne als auch für benigne Tumoren spricht viel für eine Schwellendosis bei etwa 5 Gy.

5.7 Leber

Im Rahmen von Tierversuchen bei Atombomben-Testdetonationen, die den Atombomben-abwürfen auf Hiroshima und Nagasaki ähnelten, fanden Upton et al. (1960) bei 9,2 % der exponierten Mäuse benigne Hepatome nach Gammastrahlendosen zwischen etwa 2 Gy und 7 Gy im Vergleich zu 5,5 % der nicht-exponierten Tiere, wobei jedoch eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht zu erkennen war. Korrigierte man allerdings für konkurrierende Todesursachen, so war nur bei weiblichen Tieren ein Strahleneffekt bei Dosen von etwa 2 Gy und 4 Gy zu erkennen, nicht jedoch bei höheren Dosen. Nach Neutronen-Exposition (Dosen zwischen etwa 0,4 Gy und 4,5 Gy) wiesen 11,7 % der Tiere ein benignes Hepatom auf, in der Kontrolle waren es 5,5 %.

5.8 Ovar

Im UNSCEAR-Report aus dem Jahr 1958 (UN 1958; S. 25, § 33) wird berichtet, dass in Mäusen nach einmaligen oder mehrfachen Strahlenexpositionen neben bösartigen vermehrt auch gutartige Tumoren an den Ovarien auftauchten. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass durch die Strahlenexpositionen der gesamte Hormonhaushalt verändert wird, so dass ein Teil der Tumoren auf diesem indirekten Weg entstehen könnte.

Zahlreiche benigne Ovarialtumoren in Mäusen wurden von Upton et al. (1960) im Zusammenhang mit Test-Detonationen von Atombomben beschrieben, die den Abwürfen in Hiroshima und Nagasaki ähnelten. Beobachtet wurden v. a. Luteome, Granulosazell-Tumoren und Adenome. Der Grund für die zahlreichen Ovarialtumoren könnte darin liegen, dass wegen der hohen Strahlendosen (im Bereich zwischen 2 Gy und 7 Gy Gammadosis) Sterilisation auftrat. Es ist bekannt, dass die dadurch bedingte Änderung im Hormonstatus benigne Ovarialtumoren hervorrufen kann. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden von Komuro (1976) an zwei unterschiedlichen Mäusestämmen nach 130 R und 260 R (ca. 1,3 Gy und 2,6 Gy) erhalten, wobei keine Dosisabhängigkeit beobachtet wurde. Das Tumorspektrum unterschied sich: bei dem ddY/F-Stamm dominierten Luteome, bei dem C3H/Tw-Stamm tubuläre Adenome.

Gutartige Ovarialtumoren beim Menschen wurden in Hiroshima und Nagasaki gefunden (Tokuoka et al. 1987, Inai et al. 2006). Unter den benignen Tumoren fanden sich vor allem seröse Tumoren, Fibrome und reife cystische Teratome. Die Keimstrang-Stroma-Tumoren (hier v. a. Fibrome und Thecome) nahmen statistisch signifikant mit der Strahlendosis zu (Inai et al. 2006).

5.9 Uterus

Hochgradig signifikant abhängig von der Höhe der Strahlendosis ($p < 0{,}00001$) ist das Auftreten von Uterus-Myomen in der "Adult Health Study" aus Hiroshima und Nagasaki (Yamada et al. 2004). Die Autoren weisen darauf hin, dass wegen der unklaren Pathogenese weitere Studien zur Klärung des Mechanismus der Entstehung der Myome notwendig sind.

5.10 Knochen/Knorpel

Insbesondere nach Strahlenexpositionen im Kindesalter findet man vermehrt gutartige Knochen- bzw. Knorpel-Tumoren. Klinisch wurde dies zuerst von Neuhauser et al. im Jahr 1952 festgestellt (Neuhauser et al. 1952). Nach Strahlenexposition der wachsenden Wirbelsäule traten bei 14% der Kinder Osteochondrome auf. Allerdings basierte die Studie nur auf 45 Kindern.

In Experimenten mit Sr-89 und Ca-45 fanden Kuzma und Zander bei Sprague Dawley-Ratten, dass Ca-45 zwar ein geringeres Potential hatte, Neoplasien auszulösen, aber unter den Neoplasien fanden sich einige Osteome (Kuzma und Zander 1957).

Nachdem in (Hempelmann et al. 1967) über eine Erhöhung von gutartigen Knochentumoren nach Strahlenexposition wegen einer Thymus-Vergrößerung berichtet worden war (15 Fälle unter 2878 Exponierten und drei Fälle unter 5006 Geschwisterkindern), wurde dies in einem Follow-up im Jahr 1985 auf der Basis von weiteren Fällen bestätigt und ein relatives Risiko von 7,0 (95%-KI: 2,6 – 18,6) zwischen den bestrahlten Kindern und ihren unbestrahlten Geschwistern ermittelt (Hildreth et al. 1985).

Unter 200 langzeitüberlebenden Kindern nach Strahlentherapie wegen verschiedener Tumoren (u. a. Morbus Hodgkin, Wilms Tumor, Rhabdomyosarkom) fanden Jaffe et al. (1983) 12 Osteochondrome (es waren also 6% der Kinder betroffen). Die Strahlendosen lagen zwischen 1500 rad und 5500 rad (15 Gy und 55 Gy). Der Median der Latenzzeit betrug fünf Jahre.

In einer Studie von Evans et al. (1991) an etwa 700 Kindern, die wegen eines Wilms Tumors eine Strahlentherapie erhielten, wurden keine bösartigen Knochentumoren beobachtet, wohl aber bei 19 Patienten Exostosen und Osteochondrome. Unter 1380 Kindern, die wegen eines Morbus Hodgkin eine Strahlentherapie (teilweise in Kombination mit einer Chemotherapie) erhielten, fanden Bhatia et al. (2003) insgesamt 176 solide Sekundärtumoren, wovon 40 benigne waren und davon vier Osteochondrome, die Präkanzerosen für Osteosarkome darstellen. Die meisten benignen Sekundärtumoren (30) waren Schilddrüsen-Adenome.

Unter 1632 Kindern, die eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten, fanden Faraci et al. (2009) bei 27 Kindern Osteochondrome. Die beiden einzigen unabhängigen Risikofaktoren waren junges Alter bei Transplantation und Ganzkörper-Strahlenexposition.

In vielen der oben genannten Publikationen wird auf weitere Hinweise eingegangen, die basierend auf Einzel- oder einigen wenigen Fällen zeigen, dass Strahlenexpositionen im Kindesalter vermehrt zu Osteochondromen führen.

5.11 Haut

Bereits sehr lange bekannt ist, dass Kokarzinogene die Häufigkeit strahleninduzierter benigner Hauttumoren im Tierversuch deutlich steigern können. So zeigten Experimente von Shubik et al. (1953), dass bei Beta-Strahlenexpositionen, die selbst keine Hauttumoren auslösten, Crotonöl die Häufigkeit von gutartigen Hauttumoren erhöht.

Ebenfalls bekannt ist, dass die Radiologen in der Frühzeit der Radiologie vermehrt an Hautkrebs litten (Court und Doll 1958). Allerdings findet man keine genaueren Angaben zu eventuell aufgetretenen gutartigen Hauttumoren.

Eine signifikante Erhöhung von benignen Hauttumoren wurde von Hildreth et al. (1985) im Zusammenhang mit den Untersuchungen zu den Folgen einer Bestrahlung wegen eines vergrößerten Thymus beobachtet. Das relative Risiko betrug 3,3 (95%-KI: 1,3−9,0) zwischen den bestrahlten Kindern und ihren unbestrahlten Geschwistern.

5.12 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die folgenden Lokalisationen betrachtet: Hypophyse, Speicheldrüse, Brust (Mamma), Darm, Niere, Leber, Ovar, Uterus, Knochen/Knorpel, Haut.

Es gibt erstaunlich viele Untersuchungen mit dem Nachweis, dass ionisierende Strahlung gutartige Speicheldrüsentumoren beim Menschen auslösen kann; diese Untersuchungen erfolgten an den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki, sowie insbesondere an Kindern nach Strahlentherapie (Speicheldrüsendosen etwa 1 Gy und mehr) und nach Röntgendiagnostik von Zähnen in den zwanziger und dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts (oberhalb von 0,5 Gy).

In einigen Studien wird eine geringfügige Erhöhung benigner Brusttumoren berichtet. Die einzige epidemiologische Studie zu Adenomen des Darms berichtet keine signifikante Erhöhung nach Strahlenexposition. Für eine Strahleninduktion von Adenomen der Lunge wurden keine Informationen gefunden.

Für gutartige Tumoren der Niere und Leber liegen nur einige wenige Tierexperimente vor, die einen Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und diesen Tumoren zeigen. Eine ganze Reihe von Tierexperimenten belegt, dass gutartige Ovarialtumoren durch ionisierende Strahlung auslösbar sind; dies wurde auch bei den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki beobachtet. Ebenfalls in Hiroshima und Nagasaki wurde ein sehr deutlicher dosisabhängiger Anstieg von Uterus-Myomen festgestellt, wobei die Pathogenese von Uterus-Myomen unklar ist. Vor allem nach Strahlenexpositionen im Kindesalter findet man vermehrt gutartige Knochen- bzw. Knorpel-Tumoren.

Es ist seit langem bekannt, dass UV-Strahlung sehr effektiv Hauttumoren, darunter auch benigne Formen, auslöst; für ionisierende Strahlung ist die Datenlage für benigne Formen nicht eindeutig.

6 Literatur

Abedalthagafi et al. 2016	Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, Listewnik ML, Dias-Santagata D, Thorner AR, Van Hummelen P, Brastianos PK, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Ramkissoon SH, Folkerth RD, Ligon KL, Ligon AH, Alexander BM, Dunn IF, Beroukhim R, Santagata S. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. Neuro Oncol. 2016 May;18(5):649-55. doi:10.1093/neuonc/nov316. Epub 2016 Jan 28

Balmain et al. 1984	Balmain A, Ramsden M, Bowden GT, Smith J. Activation of the mouse cellular Harvey-ras gene in chemically induced benign skin papillomas. Nature. 1984 Feb 16-22;307(5952):658-60
Bhatia et al. 2003	Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT; Late Effects Study Group. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4386-94
Blakeley und Plotkin 2016	Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. Neuro Oncol. 2016 May;18(5):624-38. doi:10.1093/neuonc/nov200. Epub 2016 Feb 6
Blettner et al. 2007	Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, Berg G, Schlaefer K, Schüz J. Medical exposure to ionising radiation and the risk of brain tumours: Interphone study group, Germany. Eur J Cancer. 2007 Sep;43(13):1990-8. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.020. Epub 2007 Aug 8
Böcker et al. 2008	Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrg.). Pathologie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 4 (22. September 2008), 1392 S., ISBN-10: 3437423827, ISBN-13: 978-3437423826
Boland et al. 1995	Boland CR, Sato J, Appelman HD, Bresalier RS, Feinberg AP. Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumour suppressor gene loci during colorectal cancer progression. Nat Med. 1995 Sep;1(9):902-9
Borrello et al. 2005	Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, Marchesi F, Allavena P, Greco A, Collini P, Pilotti S, Cassinelli G, Bressan P, Fugazzola L, Mantovani A, Pierotti MA. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Oct 11;102(41):14825-30. Epub 2005 Oct 3
Bowers et al. 2013	Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, Bashore L. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2013 Jul;14(8):e321-8. doi:10.1016/S1470-2045(13)70107-4
Bracey et al. 1995	Bracey TS, Miller JC, Preece A, Paraskeva C. Gamma-radiation-induced apoptosis in human colorectal adenoma and carcinoma cell lines can occur in the absence of wild type p53. Oncogene. 1995 Jun 15;10(12):2391-6

Braganza et al. 2012 — Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro Oncol. 2012 Nov;14(11):1316-24. doi:10.1093/neuonc/nos208. Epub 2012 Sep 5

Brastianos et al. 2013 — Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palescandolo E, Van Hummelen P, Ducar MD, Raza A, Sunkavalli A, Macconaill LE, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Hahn WC, Dunn IF, Beroukhim R. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. Nat Genet. 2013 Mar;45(3):285-9. doi:10.1038/ng.2526. Epub 2013 Jan 20

Calmes et al. 1992 — Calmès JM, Rutz HP, Suardet L, Givel JC. Le cancer colo-rectal hereditaire: a propos d'une observation familiale. Helv Chir Acta. 1992 Aug;59(2):349-54

Cassinelli et al. 2009 — Cassinelli G, Favini E, Degl'Innocenti D, Salvi A, De Petro G, Pierotti MA, Zunino F, Borrello MG, Lanzi C. RET/PTC1-driven neoplastic transformation and proinvasive phenotype of human thyrocytes involve Met induction and beta-catenin nuclear translocation. Neoplasia. 2009 Jan;11(1):10-21

Clark et al. 2013 — Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yilmaz S, Günel JM, Carrión-Grant G, Yilmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, Ceyhun E, Atik AF, Bayri Y, Bai H, Kolb LE, Hebert RM, Omay SB, Mishra-Gorur K, Choi M, Overton JD, Holland EC, Mane S, State MW, Bilgüvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeier JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kiliç T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Günel M. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. Science. 2013 Mar 1;339(6123):1077-80. doi:10.1126/science.1233009. Epub 2013 Jan 24

Claus et al. 2012 — Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x-rays and risk of meningioma. Cancer. 2012 Sep 15;118(18):4530-7. doi:10.1002/cncr.26625 PMID: 22492363

Colotta et al. 2009 — Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009 Jul;30(7):1073-81. doi:10.1093/carcin/bgp127. Epub 2009 May 25

Corvilain 2003 — Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. Ann Endocrinol (Paris). 2003 Feb;64(1):17-22

Court und Doll 1958 — Court Brown WM, Doll R. Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. Br Med J. 1958 Jul 26;2(5090):181-7

Davis et al. 2004	Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L; Hanford Thyroid Disease Study Team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. JAMA. 2004 Dec 1;292(21):2600-13. doi:10.1001/jama.292.21.2600
Dean und Gharib 2008	Dean DS and Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):901-11. doi:10.1016/j.beem.2008.09.019
Evans et al. 1991	Evans AE, Norkool P, Evans I, Breslow N, D'Angio GJ. Late effects of treatment for Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. Cancer. 1991 Jan 15;67(2):331-6
Faraci et al. 2009	Faraci M, Bagnasco F, Corti P, Messina C, Fagioli F, Podda M, Prete A, Caselli D, Lanino E, Dini G, Rondelli R, Haupt R; AIEOP-HSCT Group. Osteochondroma after hematopoietic stem cell transplantation in childhood. An Italian study on behalf of the AIEOP-HSCT group. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct;15(10):1271-6. doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.003. Epub 2009 Aug 8
Fukushima Medical University 2015	Fukushima Medical University. Translation of the Proceedings of the 20th Prefectural Oversight Committee Meeting for the Fukushima Health Management Survey, 1 Sept 2015. Final Report of Thyroid Ultrasound Examination (Preliminary Basic Screening), Reported on 31 August 2015. http://fmu-global.jp/survey/the-20th-prefectural-oversight-committee-meeting-for-fukushima-health-management-survey/#; zuletzt aufgerufen am 5. Oktober 2017
Fukushima Medical University 2016	Fukushima Medical University. Translation of the Proceedings of the 22nd Prefectural Oversight Committee Meeting for Fukushima Health Management Survey, 15 Feb 2016. Thyroid Ultrasound Examination (Full-scale Thyroid Screening Program), Reported on 16 February 2016. http://fmu-global.jp/survey/proceedings-of-the-22nd-prefectural-oversight-committee-meeting-for-fukushima-health-management-survey/#; zuletzt aufgerufen am 5. Oktober 2017
Gelsomino et al. 2016	Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. Cancer Treat Rev. 2016 Dec;51:19-26. doi:10.1016/j.ctrv.2016.10.005. Epub 2016 Oct 27
Hamatani et al 2008	Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, Imai K, Cologne J, Soda M, Arihiro K, Fujihara M, Abe K, Hayashi T, Nakashima M, Sekine I, Yasui W, Hayashi Y, Nakachi K. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. Cancer Res. 2008 Sep 1;68(17):7176-82. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0293

Hanahan und Weinberg 2011	Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
Hayashida et al. 2012	Hayashida N, Sekitani Y, Takahashi J, Kozlovsky AA, Gutevych OK, Saiko AS, Nirova NV, Petrova AA, Rafalskiy RM, Chorny SA, Daniliuk VV, Anami M, Yamashita S, Takamura N. Prognosis of thyroid nodules in individuals living in the Zhitomir region of Ukraine. PLoS One. 2012;7(11):e50648. doi:10.1371/journal.pone.0050648. Epub 2012 Nov 28.
Hayashida et al. 2013	Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N; Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings.Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. PLoS One. 2013 Dec 23;8(12):e83220. doi:10.1371/journal.pone.0083220. eCollection 2013
Hempelmann et al. 1967	Hempelmann LH, Pifer JW, Burke GJ, Terry R, Ames WR. Neoplasms in persons treated with x rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. J Natl Cancer Inst. 1967 Mar;38(3):317-41
Hildreth et al. 1985	Hildreth NG, Shore RE, Hempelmann LH, Rosenstein M. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. Radiat Res. 1985 Jun;102(3):378-91
Imaizumi et al. 2006	Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. JAMA. 2006 Mar 1;295(9):1011-22. doi:10.1001/jama.295.9.1011
Imaizumi et al. 2015	Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011). JAMA Intern Med. 2015 Feb;175(2):228-36. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6692
Inai et al. 2006	Inai K, Shimizu Y, Kawai K, Tokunaga M, Soda M, Mabuchi K, Land CE, Tokuoka S. A pathology study of malignant and benign ovarian tumors among atomic-bomb survivors--case series report. J Radiat Res. 2006 Mar;47(1):49-59
Inskip et al. 1997	Inskip PD, Hartshorne MF, Tekkel M, Rahu M, Veidebaum T, Auvinen A, Crooks LA, Littlefield LG, McFee AF, Salomaa S, Mäkinen S, Tucjer JD, Sorensen KJ, Bigbee WL Boice JD. Thyroid nodularity and cancer among Chernobyl cleanup workers from Estonia. Radiat Res. 1997 Feb;147(2):225-35

Ito et al. 1995	Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, Namba H, Hoshi M, Shibata Y, Sekine I, Nagataki S, Shigematsu I. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology. Thyroid. 1995 Oct;5(5):365-8. doi:10.1089/thy.1995.5.365
Iwata et al. 2013	Iwata K, Yamada Y, Nakata A, Oghiso Y, Tani S, Doi K, Morioka T, Blyth BJ, Nishimura M, Kakinuma S, Shimada Y. Co-operative effects of thoracic X-ray irradiation and N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine administration on lung tumorigenesis in neonatal, juvenile and adult Wistar rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Mar 15;267(3):266-75. doi:10.1016/j.taap.2012.12.024. Epub 2013 Jan 18
Jacob et al. 2014	Jacob P, Kaiser JC, Ulanovsky A. Ultrasonography survey and thyroid cancer in the Fukushima Prefecture. Radiat Environ Biophys. 2014 May;53(2):391-401. doi:10.1007/s00411-013-0508-3. Epub 2014 Jan 9
Jaffe et al. 1983	Jaffe N, Ried HL, Cohen M, McNeese MD, Sullivan MP. Radiation induced osteochondroma in long-term survivors of childhood cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983 May;9(5):665-70
Juven und Sadetzki 2002	Juven Y, Sadetzki S. A possible association between ionizing radiation and pituitary adenoma: a descriptive study. Cancer. 2002 Jul 15;95(2):397-403; doi:10.1002/cncr.10667
Kaiser et al. 2014	Kaiser JC, Meckbach R, Jacob P. Genomic instability and radiation risk in molecular pathways to colon cancer. PLoS One. 2014 Oct 30;9(10):e111024. doi:10.1371/journal.pone.0111024. eCollection 2014
Karnoub und Weinberg 2008	Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Jul;9(7):517-31. doi:10.1038/nrm2438
Komuro 1976	Komuro M. Ovarian tumorigenesis after whole body x-ray irradiation in ddY/F and C3H/Tw mice. J Radiat Res. 1976 Jun;17(2):99-105
Kuzma und Zander 1957	Kuzma JF, Zander G. Cancerogenic effects of Ca45 and Sr89 in Sprague-Dawley rats. AMA Arch Pathol. 1957 Mar;63(3):198-206
Land 1986	Land CE.Carcinogenic effect of radiation on the human digestive tract and other organs. In: Radiation carcinogenesis, Elsevier 1986, pp. 347-378
Land et al. 1996	Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S, Tokunaga M, Mabuchi K. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. Radiat Res. 1996 Jul;146(1):28-36

Land et al. 2008	Land CE, Zhumadilov Z, Gusev BI, Hartshorne MH, Wiest PW, Woodward PW, Crooks LA, Luckyanov NK, Fillmore CM, Carr Z, Abisheva G, Beck HL, Bouville A, Langer J, Weinstock R, Gordeev KI, Shinkarev S, Simon SL. Ultrasound-detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. Radiat Res. 2008 Apr;169(4):373-83. doi:10.1667/RR1063.1
Little et al. 2016	Little MP, Hendry JH, Puskin JS. Lack of correlation between stem-cell proliferation and radiation- or smoking-associated cancer risk. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0150335. doi:10.1371/journal.pone.0150335. eCollection 2016
Lubin et al. 2004	Lubin JH, Schafer DW, Ron E, Stovall M, Carroll RJ. A reanalysis of thyroid neoplasms in the Israeli tinea capitis study accounting for dose uncertainties. Radiat Res. 2004 Mar;161(3):359-68
Longstreth et al. 2004	Longstreth WT Jr., Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels JA, van Belle G. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. Cancer. 2004 Mar 1;100(5):1026-34. doi:10.1002/cncr.20036 PMID: 14983499
Lüllmann-Rauch 2012	Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Georg Thieme Verlag KG, 2012. doi:10.1055/b-002-11390
Maldague 1969	Maldague P. Comparative study of experimentally induced cancer of the kidney in mice and rats with X-rays. In: Radiation-induced cancer (Athens 28 Apr - 2 May 1969). Proceedings Series – International Atomic Energy Agency; STI/PUB/228; ISSN 0074-1884
Mantovani 2009	Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis. Nature. 2009 Jan 1;457(7225):36-7. doi:10.1038/457036b
Mantovani et al. 2008	Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi:10.1038/nature07205
Marino-Enriquez und Fletcher 2014	Marino-Enriquez A und Fletcher CDM. Shouldn't we care about the biology of benign tumours? Nature Reviews Cancer. 2014 Nov; 14: 701-02
Marotta et al. 2011	Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. Eur J Endocrinol. 2011 Oct;165(4):499-507. doi:10.1530/EJE-11-0499. Epub 2011 Jul 12
Mathews et al. 2013	Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. BMJ. 2013 May 21;346:f2360. doi:10.1136/bmj.f2360

Mettler et al. 1992	Mettler FA, Williamson MD, Royal HD, Hurley JR, Khafagi, Sheppard MC, Beral V, Reeves G, Saenger EL, Yokoyana N, Parshin V, Griaznova EA, Taranenko M, Chesin V, Cheban A. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl. JAMA. 1992 Aug 5;268(5):616-9
Miettinen 2006	Miettinen M. From morphological to molecular diagnosis of soft tissue tumors. Adv Exp Med Biol. 2006;587:99-113
Modan et al. 1998	Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Tamir A, Lusky A, Wolf M, Shpilberg O. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. Laryngoscope. 1998 Jul;108(7):1095-7
Mohr et al. 1999	Mohr U, Dasenbrock C, Tillmann T, Kohler M, Kamino K, Hagemann G, Morawietz G, Campo E, Cazorla M, Fernandez P, Hernandez L, Cardesa A, Tomatis L. Possible carcinogenic effects of X-rays in a transgenerational study with CBA mice. Carcinogenesis. 1999 Feb;20(2):325-32
Mushkacheva et al. 2006	Mushkacheva G, Rabinovich E, Privalov V, Povolotskaya S, Shorokhova V, Sokolova S, Turdakova V, Ryzhova E, Hall P, Schneider AB, Preston DL, Ron E. Thyroid abnormalities associated with protracted childhood exposure to 131I from atmospheric emissions from the Mayak weapons facility in Russia. Radiat Res. 2006 Nov;166(5):715-22. doi:10.1667/RR0410.1
Nakamura et al. 2009	Nakamura E, Makishima A, Hagino K, Okabe K. Accumulation of radium in ferruginous protein bodies formed in lung tissue: association of resulting radiation hotspots with malignant mesothelioma and other malignancies. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009;85(7):229-39
Neglia et al. 2006	Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst. 2006 Nov 1;98(21):1528-37
Neuhauser et al. 1952	Neuhauser EB, Wittenborg MH, Berman CZ, Cohen, J. Irradiation effects of roentgen therapy on the growing spine. Radiology. 1952 Nov;59(5):637-50. doi:10.1148/59.5.637
Nowak und Waclaw 2017	Nowak MA, Waclaw B. Genes, environment, and "bad luck". Science. 2017 Mar 24;355(6331):1266-1267. doi:10.1126/science.aam9746
O'Kane et al. 2010	O'Kane P, Shelkovoy E, McConnell RJ, Shpak V, Parker L, Brenner A, Zablotska L, Tronko M, Hatch M. Frequency of undetected thyroid nodules in a large I-131-exposed population repeatedly screened by ultrasonography: results from the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chornobyl accident. Thyroid. 2010 Sep;20(9):959-64. doi:10.1089/thy.2010.0032

Oghiso und Yamada 2002	Oghiso Y, Yamada Y. Immunohistochemical study on cellular origins of rat lung tumors induced by inhalation exposures to plutonium dioxide aerosols as compared to those by X-ray irradiation. J Radiat Res. 2002 Sep;43(3):301-11
Oghiso und Yamada 2003	Oghiso Y, Yamada Y. Comparisons of pulmonary carcinogenesis in rats following inhalation exposure to plutonium dioxide or X-ray irradiation. J Radiat Res. 2003 Sep;44(3):261-70
Ohkita et al. 1978	Ohkita T, Takehashi H, Takeichi N, Hirose F. Prevalence of leukemia and salivary gland tumors among Hiroshima atomic bomb survivors. In: Late Biological Effects of Ionizing Radiation (Vienna, 13-17 March 1978). Proceedings Series – International Atomic Energy Agency, STI/PUB/489; 1978; ISBN:92-0-010678-1
Okamoto und Yonekawa 2005	Okamoto M, Yonekawa H. Intestinal tumorigenesis in Min mice is enhanced by X-irradiation in an age-dependent manner. J Radiat Res. 2005 Mar;46(1):83-91
Pearce et al. 2012	Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW, Parker L, Berrington de González A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0. Epub 2012 Jun 7
Penna-Martinez et al. 2014	Penna-Martinez M, Epp F, Kahles H, Ramos-Lopez E, Hinsch N, Hansmann ML, Selkinski I, Grünwald F, Holzer K, Bechstein WO, Zeuzem S, Vorländer C, Badenhoop K. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression. Thyroid. 2014 May;24(5):845-51. doi:10.1089/thy.2013.0274. Epub 2014 Jan 29
Preston et al. 2002	Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 16;94(20):1555-63
Preston et al. 2007	Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res. 2007 Jul;168(1):1-64. doi:10.1667/RR0763.1
Preston-Martin et al. 1988	Preston-Martin S, Thomas DC, White SC, Cohen D. Prior exposure to medical and dental x-rays related to tumors of the parotid gland. J Natl Cancer Inst. 1988 Aug 17;80(12):943-9
Preston-Martin und White 1990	Preston-Martin S, White SC. Brain and salivary gland tumors related to prior dental radiography: implications for current practice. J Am Dent Assoc. 1990 Feb;120(2):151-8
Ron et al. 1995	Ron E, Wong FL, Mabuchi K. Incidence of benign gastrointestinal tumors among atomic bomb survivors. Am J Epidemiol. 1995 Jul 1;142(1):68-75

Sadetzki et al. 2005 Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Radiat Res. 2005 Apr;163(4):424-32

Saku et al. 1997 Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, Tokuoka S, Soda M, Mabuchi K, Land CE. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Cancer. 1997 Apr 15;79(8):1465-75

Sapio et al. 2007 Sapio MR, Posca D, Raggioli A, Guerra A, Marotta V, Deandrea M, Motta M, Limone PP, Troncone G, Caleo A, Rossi G, Fenzi G, Vitale M. Detection of RET/PTC, TRK and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 May;66(5):678-83. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02800.x. Epub 2007 Mar 23

Schneider et al. 1993 Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Aug;77(2):362-9. doi:10.1210/jcem.77.2.8345040

Schneider et al. 1998 Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, Shore-Freedman E, Gierlowski TC. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. Radiat Res. 1998 Jun;149(6):625-30

Schneider et al. 1999 Schneider J, Presek P, Braun A, Bauer P, Konietzko N, Wiesner B, Woitowitz HJ. p53 protein, EGF receptor, and anti-p53 antibodies in serum from patients with occupationally derived lung cancer. Br J Cancer. 1999 Aug;80(12):1987-94

Shore et al. 2003 Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). Health Phys. 2003 Oct;85(4):404-8

Shubik et al. 1953 Shubik P, Goldfarb AR, Ritchie AC, Lisco H. Latent Carcinogenic Action of Beta-Irradiation on Mouse Epidermis. Nature 171, 934 - 935 (23 May 1953); doi:10.1038/171934a0

Sigurdson et al. 2009 Sigurdson AJ, Land CE, Bhatti P, Pineda M, Brenner A, Carr Z, Gusev BI, Zhumadilov Z, Simon SL, Bouville A, Rutter JL, Ron E, Struewing JP. Thyroid nodules, polymorphic variants in DNA repair and RET-related genes, and interaction with ionizing radiation exposure from nuclear tests in Kazakhstan. Radiat Res. 2009 Jan;171(1):77-88. doi:10.1667/RR1327.1

Takeichi et al. 1976 Takeichi N, Hirose F, Yamamoto H. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. I. Epidemiologic observations. Cancer. 1976 Dec;38(6):2462-8

Tam und Weinberg 2013	Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. Nat Med. 2013 Nov;19(11):1438-49. doi:10.1038/nm.3336. Epub 2013 Nov 7
Tannapfel et al. 2010	Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. Dtsch Arztebl Int. 2010 Oct;107(43):760-6. doi:10.3238/arztebl.2010.0760. Epub 2010 Oct 29
Taylor et al. 2010	Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, Stovall M, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Hawkins MM. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5287-93. doi:10.1200/JCO.2009.27.0090. Epub 2010 Nov 15
Todisco 2017	Todisco A. Regulation of Gastric Metaplasia, Dysplasia, and Neoplasia by Bone Morphogenetic Protein Signaling. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017 Feb 20;3(3):339-347. doi:10.1016/j.jcmgh.2017.01.014. eCollection 2017 May
Tokuoka et al. 1987	Tokuoka S, Kawai K, Shimizu Y, Inai K, Ohe K, Fujikura T, Kato H. Malignant and benign ovarian neoplasms among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-80. J Natl Cancer Inst. 1987 Jul;79(1):47-57
Tomasetti und Vogelstein 2015	Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science. 2015 Jan 2;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825
Trani et al. 2013	Trani D, Moon BH, Kallakury B, Hartmann DP, Datta K, Fornace AJ Jr. Sex-dependent differences in intestinal tumorigenesis induced in Apc1638N/+ mice by exposure to γ rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jan 1;85(1):223-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.053. Epub 2012 Apr 13
UN 1958	Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation, United Nations, Supplement No. 17 (A/3838)1958, pp. 1-228
UN 2006	United Nations (UN). UNSCEAR 2006 Report: Effects of Ionizing Radiation, Volume I, Annex A - Epidemiological studies of radiation and cancer. A report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with annexes. New York, 2006 http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_1.html, zuletzt aufgerufen am 02.10.2017

UN 2008	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. New York: United Nations; 2008. http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_1.html und http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_2.html (zuletzt aufgerufen am 16.08.2017)
UN 2013	United Nations (UN). UNSCEAR 2013 Report, Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, Volume II: Scientific findings on effects of radiation exposure of children. Annex B. Effects of radiation exposure of children. http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_2.html (zuletzt aufgerufen am 10.08.2017)
Upton et al. 1960	Upton AC, Kimball AW, Furth J, Christenberry KW, Benedict WH. Some delayed effects of atom-bomb radiations in mice. Cancer Res. 1960 Sep;20(8)Pt2:1-60
van der Houven van Oordt et al. 1997	van der Houven van Oordt CW, Smits R, Williamson SL, Luz A, Khan PM, Fodde R, van der Eb AJ, Breuer ML. Intestinal and extra-intestinal tumor multiplicities in the Apc1638N mouse model after exposure to X-rays. Carcinogenesis. 1997 Nov;18(11):2197-203
Vorobtsova und Kitaev 1988	Vorobtsova IE, Kitaev EM. Urethane-induced lung adenomas in the first-generation progeny of irradiated male mice. Carcinogenesis. 1988 Nov;9(11):1931-4
Wegner et al. 1961	Wegner, G; Stutz, E; Buechner, F: Tumoren und Missbildungen bei der Wistar-Ratte in der ersten Generation nach Ganzbestrahlung des Muttertieres mit 270 R am 18. Graviditätstag. Beitr. Pathol. Anat., 124, 1961, pp. 396-414
Wegner und Graul 1964	Wegner G, Graul EH. Tumoren als Spätschäden der Nachkommenschaft von Wistar-Ratten nach Ganzkörperbestrahlung am 9. Graviditätstag. Strahlentherapie. 1964 Apr;123:609-13
Xu et al. 2015	Xu P, Luo H, Huang GL, Yin XH, Luo SY, Song JK. Exposure to ionizing radiation during dental X-rays is not associated with risk of developing meningioma: a meta-analysis based on seven case-control studies. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0113210. doi:10.1371/journal.pone.0113210. eCollection 2015
Yamada et al. 2004	Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. Radiat Res. 2004 Jun;161(6):622-32
Yuhas 1976	Yuhas JM. Dose-response curves and their modification by specific mechanisms. In: Yuhas JM et al. (eds.). Conference on the biology of radiation carcinogenesis; Gatlinburg, Tennessee, USA; 7 Apr 1975, CONF-750443-3, New York: Raven Press; 1976. p. 51-65

Zablotska et al. 2008 Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, Hatch M, Markov VV, Bouville AC, Olijnyk VA, McConnell RJ, Shpak VM, Brenner A, Terekhova GN, Greenebaum E, Tereshchenko VP, Fink DJ, Brill AB, Zamotayeva GA, Masnyk IJ, Howe GR, Tronko MD. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). Am J Epidemiol. 2008 Feb 1;167(3):305-12. Epub 2007 Nov 6. doi:10.1093/aje/kwm301

Zablotska et al. 2015 Zablotska LB, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, McConnell RJ, O'Kane P, Lubin J, Hatch M, Little MP, Brenner AV, Veyalkin IV, Yauseyenka VV, Bouville A, Drozdovitch VV, Minenko VF, Demidchik YE, Mabuchi K, Rozhko AV. Risk of thyroid follicular adenoma among children and adolescents in Belarus exposed to iodine-131 after the Chornobyl accident. Am J Epidemiol. 2015 Nov 1;182(9):781-90. doi:10.1093/aje/kwv127. Epub 2015 Oct 5

Anhang

A1 Schilddrüsenknoten

Pathologie, Diagnostik, klinische Konsequenzen

Am Aufbau der Schilddrüse sind zwei Arten von Drüsenzellen beteiligt: Follikelepithelzellen (Thyreozyten) bilden die Wand der Schilddrüsenfollikel und bilden Schilddrüsenhormone, parafollikuläre C-Zellen sezernieren Calcitonin. Adenome der Schilddrüse gehen aus den Thyreozyten hervor. Benigne Tumoren der Schilddrüse sind fast ausschließlich follikuläre Adenome oder Varianten. Follikuläre Adenome sind epitheliale Tumoren mit einer follikulären Differenzierung. Varianten sind trabekuläre Adenome und hellzellige follikuläre Adenome. In Jodmangelgebieten treten follikuläre Schilddrüsenadenome häufiger auf als in jodreichen Gebieten.

Schilddrüsen-Adenome können als sogenannte autonome Adenome oder szintigraphisch „heiße“ Knoten die Ursache für eine Hyperthyreose sein. Das Schilddrüsen-Adenom unterliegt dabei nicht mehr der hypothalamisch-hypophysären Regelung und produziert autonom Schilddrüsenhormon.

Klinische Untersuchung (Palpation), Ultraschalluntersuchung sowie Laboruntersuchung hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion (TSH, T3, T4) bilden die Basisdiagnostik. Mittels Ultraschalldiagnostik sind echoarme und echoreiche Knoten zu unterscheiden. Die weiterführende Diagnostik umfasst die Schilddrüsenszintigraphie, Feinnadelbiopsie sowie weitere Laboruntersuchungen (z. B. Calcitonin).

Die Durchführung einer Schilddrüsen-Szintigraphie mit Tc-99m-Pertechnetat erlaubt die Unterscheidung von Schilddrüsenknoten aufgrund der Anreicherung von Tc-99m-Pertechnetat, welche mittels Gamma-Kamera sichtbar gemacht wird. Je nach Anreicherung von Tc-99m-Pertechnetat werden Schilddrüsenknoten als kalte, warme oder heiße Knoten bezeichnet. Sogenannte heiße Knoten deuten auf ein autonomes Adenom mit hoher Stoffwechselaktivität und Produktion von Schilddrüsenhormon hin. Kalte Knoten hingegen deuten auf eine geringe Produktion von Schilddrüsenhormon hin, was auch bei Schilddrüsenkarzinomen der Fall ist. Bei szintigraphisch kaltem Knoten besteht somit auch ein Malignomverdacht. Mittels Feinnadelbiopsie ist jedoch meist keine sichere Unterscheidung zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Schilddrüsenkarzinom möglich.

Die Indikation für eine chirurgische Entfernung von Schilddrüsenknoten wird aufgrund der guten Erreichbarkeit der Schilddrüse mit geringen Komplikationsraten großzügig gestellt, um das Risiko eines malignen Prozesses sicher ausschließen zu können. Gerade in Deutschland wird diese Praxis durch einen niedrigen Anteil an malignen Tumoren nach operativer Entfernung von Schilddrüsenknoten deutlich. Somit sind als klinische Konsequenz von benignen Schilddrüsentumoren auch die Risiken eines operativen Eingriffes einzuordnen.

Als OP-Indikation bei Schilddrüsen-Knoten wird angesehen:

1. Bei szintigraphisch „kaltem“ Knoten mit zusätzlich vorliegenden weiteren Faktoren:
   - Größe über 2 cm
   - Größenzunahme (insbesondere unter thyreosuppressiver Medikation)
   - frühere Halsbestrahlung
   - klinische Malignitätszeichen (derber Knoten, fehlende Verschieblichkeit, Lymphknotenvergrößerung, Heiserkeit)

- sonographisch echoarm, Mikroverkalkungen, unscharfe Begrenzung
- zytologisch suspekt (follikuläre Neoplasie, Malignomverdacht)

2. Bei szintigraphisch „heißem“ Solitärknoten (autonomes Adenom): großer Knoten mit Hyperthyreose

In beiden Fällen wird eine einseitige Entfernung der Schilddrüse durchgeführt. Im Falle eines „kalten“ Knotens erfolgt zusätzlich eine histopathologische Schnellschnittuntersuchung zum Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinoms. Im Falle eines „heißen“ Knotens kann ggf. auch eine subtotale Lobektomie erfolgen. Je nach Ausmaß der operativen Resektion ist eine postoperative medikamentöse Therapie mit Thyroxinpräparaten erforderlich.

Weiterführende Literatur

Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners Chr, Rendl J[1] , Schicha H, Schneider P, Schober O ([1]federführend, Klinik für Nuklearmedizin, St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe, Südendstr. 32, 76137 Karlsruhe). Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. Stand: 02.01.2003

Wienhold R, Scholz M, Adler JB, Günster C, Paschke R. The management of thyroid nodules – a retrospective analysis of health insurance data. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(49): 827-34. doi:10.3238/arztebl.2013.0827

Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK (Hsrg.). Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie. 11. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008. ISBN 978-3437415418

Bruch H-P, Trentz O (Hrsg.). Berchtold Chirurgie. 6. aktual. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008. ISBN 978-3437444814

Henne-Bruns D. Chirurgie, Duale Reihe. 4. überarbeitete Auflage, Thieme 2012. ISBN 978-313125294-4

Siewert JR, Stein HJ (Hrsg). Chirurgie. 9. Auflage, Springer Berlin 2012, ISBN 978-364211330-7

Welsch U, Deller Th (Hrsg.). Sobotta Lehrbuch Histologie. 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2014. ISBN 978-3437444333

A2 Meningeome

Meningeome entstehen aus Zellen der Arachnoidea (Spinnenwebenhaut). Die Arachnoidea ist die mittlere, zwischen Dura mater und Pia mater, gelegene Hirnhaut. Die Hirnhäute setzen sich im Spinalkanal fort, somit können auch hier aus der Arachnoidea spinalis Meningeome entstehen.

Meningeome werden aufgrund der histopathologischen Morphologie unterteilt in:

- Endotheliomatöses Meningeom
- Fibroplastisches Meningeom
- Gemischtes Meningeom
- Psammomatöses Meningeom
- Angiomatöses Meningeom
- Hämangioblastisches Meningeom

– Hämangioperizytisches Meningeom

Die meisten Meningeome sind benigne Tumoren (WHO Grad I). Jedoch treten auch Meningeome im WHO Grad II (atypische Meningeome) und WHO Grad III (maligne Meningeome) auf.

Gutartige Meningeome sind scharf begrenzte Tumoren. Atypische Meningeome zeichnen sich durch ein erhöhtes Wachstumspotential aus und haben selbst nach kompletter operativer Entfernung eine hohe Rezidivquote.

Anaplastische Meningeome sind relativ seltene maligne Tumoren. Eine Metastasierung ist möglich. Eine postoperative Strahlentherapie ist erforderlich.

Langsam wachsende Meningeome können über einen langen Zeitraum symptomlos bleiben und als Zufallsbefund bei einer CT- oder MRT-Untersuchung des Schädels entdeckt werden.

Die klinischen Symptome sind von der Lage des Meningeoms abhängig und treten durch Verdrängung und Komprimierung des umliegenden und angrenzenden Gewebes auf. Je nach Lokalisation können die folgenden Frühsymptome auftreten: Kopfschmerzen, Krampfanfälle, fortschreitende Wesensveränderungen, Stimmungsschwankungen, neurologische Herdsymptome je nach Lokalisation (motorische Störungen, Sehstörungen, Sprachstörungen).

Therapeutisch wird eine komplette Entfernung des Tumors angestrebt, was jedoch aufgrund der Lokalisation des Tumors nicht immer möglich ist. Unterschiedliche operative Zugangswege sowie minimalinvasive Methoden wurden entwickelt. Alternativ sowie zusätzlich zu einer operativen Entfernung eines Meningeoms kommt die Strahlentherapie zum Einsatz. Lokalisation des Tumors oder auch der Gesundheitszustand des Patienten können das Risiko einer neurochirurgischen Intervention bestimmen. Bei älteren Patienten kann daher auch die alleinige strahlentherapeutische Behandlung indiziert sein.

Weiterführende Literatur

Kaul D, Budach V, Graaf L, Gollrad J, Badakhshi H. Outcome of Elderly Patients with Meningioma after Image-Guided Stereotactic Radiotherapy: A Study of 100 Cases. Biomed Res Int. 2015;2015:868401. doi:10.1155/2015/868401

Burks JD, Conner AK, Bonney PA, Archer JB, Christensen B, Smith J, Safavi-Abbasi S, Sughrue M. Management of Intracranial Meningiomas Using Keyhole Techniques. Cureus. 2016 Apr 27;8(4):e588. doi:10.7759/cureus.588

Lee J and Sade B. The novel ‘CLASS’ algorithmic scale for patient selection in meningioma surgery in Meningiomas. J. Lee, Ed., pp. 217–221, Springer, London, UK, 2009. doi:10.1007/978-1-84628-784-8_20

Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK (Hrg.). Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie. 11. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008. ISBN 978-3437415418

Bruch H-P, Trentz O (Hrg.). Berchtold Chirurgie, 6. aktual. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008. ISBN 978-3437444814

Schirmer M (Hrg.). Neurochirurgie, 10. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2004. ISBN 978-343731478-0

Henne-Bruns D. Chirurgie, Duale Reihe. 4. überarbeitete Auflage, Thieme 2012. ISBN 978 313125294-4

Siewert JR, Stein HJ (Hrg). Chirurgie. 9. Auflage, Springer Berlin 2012, ISBN 978 364211330-7

Welsch U, Deller Th (Hrg.). Sobotta Lehrbuch Histologie. 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2014. ISBN 978-3437444333