

甲状腺癌的发病现状及影响因素

韩婧, 康骅

首都医科大学宣武医院普外科, 北京 100053

摘要: 全球甲状腺癌发病率逐年上升,我国表现出相同的趋势,甲状腺乳头状癌为主要的病理类型。甲状腺癌虽只占所有恶性肿瘤的 2%,且预后较好。由于其发病人群不断年轻化和发病率的不断增长,因而受到社会和医疗界的广泛关注。目前致使甲状腺癌发病的原因尚不十分明确,但临床研究及流行病学调查发现某些因素与甲状腺癌的发生密切相关,例如其在不同地区、种族、性别、职业等的增长速度表现出明显的差异。另外,碘摄入量异常、*BRAF* 基因突变、合并其他甲状腺疾病等这些因素也可能对甲状腺癌的发生起促进作用。有关其发病原因和机制尚有待于进一步研究。

关键词: 甲状腺癌; 发病率; 流行病学; 影响因素

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)07-0894-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.037

Prevalence and influencing factors of thyroid cancer

HAN Jing, KANG Hua

Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: KANG Hua, E-mail: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

Abstract: The incidence of thyroid cancer is increasing year by year in the world, and it shows the same trend in China, with papillary thyroid carcinoma as the main clinicopathological type. Thyroid cancer only accounts for 2% of systemic malignant tumors, and the prognosis is well. The patients are younger and its incidence has continuously increased in recent years; thus it has received wide attention by the society and medical staff. The causes of thyroid cancer are not clearly defined at present. Clinical researches and epidemiological investigations indicate that certain factors are closely related to thyroid cancer. For example, its growth rate shows significant differences in different regions, race, gender, occupation, etc. In addition, abnormal iodine intake, *BRAF* gene mutation, complication with other thyroid diseases and other factors may also promote the occurrence of thyroid cancer. The cause and mechanism of thyroid cancer remain to be further studied.

Key words: thyroid cancer; morbidity; epidemiology; influencing factor

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤。近年来,其发病率呈逐渐上升趋势,倍受公众和医务人员关注。杨雷等^[1]研究表明,甲状腺癌包括分化型和未分化型两种,分化型甲状腺癌指的是乳头状和滤泡状甲状腺癌,其中乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)占绝大多数(约 86%),且所占比例仍在继续上升,尽管分化型甲状腺癌预后良好,但对人体健康也存在多方面的影响。国内外大量研究表明,甲状腺癌的发病与多种因素相关,如:生活地区、性别、体质、放射因素、碘摄入量等。因此,充分了解甲状腺癌危险因素及流行病现状对甲状腺癌的预防、处理具有积极的意义。

基金项目:北京卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人培养资助项目(2011-2-28)

作者简介:韩婧(1993-),女,山西大同人,硕士,研究方向:甲状腺癌流行病学。

1 国际、国内甲状腺癌的流行病调查现状

1.1 国际甲状腺癌的流行病调查现状 在全球范围内甲状腺癌发病率逐年增长,欧阳鑫等^[2]报道,2012 年国际癌症中心官方数据显示,全球男性甲状腺癌的年龄标准化发病率为 1.9/10 万,同 2008 年相比增长了 26%。女性甲状腺癌年龄标准化发病率为 6.1/10 万,同 2008 年相比增长了 29.8%。在美国,肿瘤数据库登记数据显示,从 2004 年开始,甲状腺癌以男性每年 5.5%、女性每年 6.5%的速度呈现持续增长的态势,成为美国恶性肿瘤增长速度之最。2011 年, Maso 等^[3]对意大利 1991-2005 年女性甲状腺癌的发病趋势进行了分析,结果显示女性发病率从 1991-1995 年的 8/10 万,上升到了 2001-2005 年 18/10 万,增长了 2 倍多。韩国 2011 年甲状腺发病率(经韩国标准人口标化)是 1993 年的 15 倍,上升显著,韩国学者倾向于将这种变化归因于医疗服务水平的改变,认为饮食、环境以及基因所起作用有限^[4]。但也有极个别

国家,如挪威和瑞士的数据显示甲状腺癌的发病率有所下降,1998–2002 年相比于 1973–1977 年,瑞典男性甲状腺癌发病率降低了 18.8%,瑞典、挪威、西班牙女性甲状腺癌发病率分别降低了 18.2%、5.8%、25.9%,原因尚不明确^[5]。近年来,Sierra 等^[6]发现在阿根廷、巴西、智利和哥斯达黎加,女性 TC 发病率每年增加 2.2%~17.9%,PTC 每年增加 9.1%~15.0%,而死亡率基本保持稳定,在男性中,TC 的发病趋势是稳定的。

1.2 我国甲状腺癌的流行病学现状 我国甲状腺癌发病趋势与全球发病呈现出类似状态,发达地区发病率高于全球平均水平,而欠发达地区与非洲地区平均发病率相近。国家癌症中心统计数据显示,2012 年我国甲状腺癌年龄标准化发病率已达 2.8/10 万,其中女性标准化年龄发病率为 4.4/10 万,居女性高发恶性肿瘤第 9 位,2013 年新发病例数占全球的 15.6%^[7]。最新的中国癌症数据表明^[8],根据 2009–2011 年数据,预估 2015 年甲状腺癌发病率能达到 90.0/10 万,其中女性发病率为 67.9/10 万,男性发病率为 22.2/10 万,上升明显,期待实际的发病率数据。

2 甲状腺癌的发病原因及影响因素

2.1 地理因素 全世界甲状腺癌的发病率和死亡率均存在着明显的地区差异,例如沿海地区高于内陆地区;东部地区高于中西部地区;经济发达地区高于经济欠发达地区,大城市发病率明显高于农村;Gabriella 等^[9]报道在火山活动活跃的地区,甲状腺癌的发病率高于其他地区,如夏威夷、菲律宾和冰岛是全世界甲状腺癌发病率高发的三个地区,而三个地区共同的地理特征是都处于火山多发地带;另外,长期进食海产品的地区,较无此饮食习惯的地区甲状腺癌发病率高。

2.2 人群种族、性别、体重因素

2.2.1 种族 在 Magreni 等^[10]的分析中,甲状腺癌发病率在不同的种族人群中存在明显差异。关于甲状腺癌发病率种族差异的研究提示,白人、黑人发病率的增长速度较黄种人快;美国国立癌症研究所关于甲状腺癌数据显示^[11],1992–2004 年间非拉美裔白人甲状腺癌的年均增长率最高,黑人次之,美印第安人和亚裔最低。

2.2.2 性别 总体上,男性、女性甲状腺癌发病率都呈明显上升趋势,但甲状腺癌更好发于女性,女性增长速度高于男性,女性发病率也明显高于男性,男女发病率比例约为 1:3。这种性别的差异可能与性激素水平有关,雌激素可促进干细胞自我更新,因此可能参与肿瘤的发生,研究指出雌二醇促进肿瘤干细胞(cancer

stem cell,CSC)的动力和致瘤性,雌激素的生物反应在妇女中的介导途径不同于男性,这可以解释肿瘤发生率和发展中的性别不平衡,或许这可用于开发性别特异性治疗^[12]。Sokouti 等^[20]研究表明,男性死亡率、复发率均高于女性,淋巴结转移的可能性也更大,男性远处转移的几率是女性的 2 倍,男性甲状腺癌发病率低于女性,但恶性程度常高于女性,机制尚不明确。

2.2.3 体重 体质指数(body mass index,BMI)是反映体型胖瘦及体脂累积程度的指标。法国 40~65 岁妇女的研究发现,BMI 每增加 5 kg/m²,甲状腺癌的风险增加 20%^[13],美国 50~71 岁的男性和女性的研究发现,超重(BMI=25~29.9)或肥胖(BMI≥30)的人在甲状腺癌的风险增加,相对风险为 1.27(95%CI:0.99~1.64)和 1.47(95%CI:1.03~2.10)^[14]。美国另一项研究显示 BMI>35 kg/m² 时,与女性甲状腺癌的风险增加相关(HR=1.74,95%CI:1.03~2.94),而男性则不增加(HR=2.14,95%CI:0.6~7.67)^[15]。

2.3 放射性辐射 暴露于放射性辐射是促进甲状腺癌发生的一个较为明确的危险因素,核武器或核电站产生的放射性物质以及医疗检查(X 射线、CT 等)是放射性辐射的主要来源^[7]。研究发现^[1],1986 年切诺贝核泄漏意外事故使该地区甲状腺癌的发病率显著升高,甲状腺是一个对放射性物质较敏感的器官,所以当进入放射暴露环境时很容易引起机体一些变化。放射暴露会影响细胞有丝分裂,从而诱发肿瘤的发生,据 WHO 和国际原子能机构(IAEA)统计,绝大部分是儿童及青少年患者,可能与其细胞分裂较旺盛有关。然而小剂量的放射暴露对甲状腺癌的发生并没有明显影响,但随着暴露剂量的增大达到某一个阈值时,风险倍增,Ron 等^[17]发现暴露剂量大于 100 mGy 时,甲状腺癌的发病风险增加,且风险随着暴露剂量的增大而增加。

目前职业因素放射引起较多关注,尤其是长期放射暴露的医师,有文献指出由此而引起的职业暴露与甲状腺癌发病具有强关联性,不同职业甲状腺疾病检出率最高的人群为医务人员(30.76%),且逐年增高,尤其是女性较多的护士群体^[18]。另外,职业性农药暴露也可能增加甲状腺癌发病的风险。然而有关职业暴露因素的研究较少,大部分没有对不同职业暴露进行系统评估,所以一些职业暴露与甲状腺癌发病之间的相关性及其发生机制有待于进一步研究。

2.4 碘摄入异常 碘摄入量异常一直以来都被视为甲状腺癌的重要危险因素。但是碘与甲状腺癌的关系仍存在争议。翟建敏等^[19]报道甲状腺癌是一种多危

险因素导致的疾病,其中碘摄入过量是较为明确的一个因素。相反的,有些学者的研究则支持 TC 的发生与碘摄入量无确切关系,认为碘摄入量的增加不引起甲状腺癌发病率增加,但可以导致甲状腺癌组织类型的变化,即乳头状甲状腺癌在甲状腺癌中所占比例增加。Sokouti 等^[20]报道,碘的摄入量与甲状腺疾病的发生成 U 型关系,即碘摄入不足或过多均可导致甲状腺疾病的患病率增加,且可影响甲状腺癌的分型。即长期缺碘的人群患滤泡状甲状腺癌的风险较高,而长期碘摄入过多则可能会增加患乳头状甲状腺癌的风险。

2.5 遗传和基因突变 甲状腺癌发病率的种族差异提示其可能与遗传因素有关,遗传学认为原癌基因突变、抑癌基因失活和错配修复基因突变等会导致细胞癌变。Fraser 等^[21]报道,甲状腺癌发生过程中最常见的基因突变是原癌基因 *BRAFV600E* 突变,发生率为 30%~80%,其异常激活 MAPK 通路,不断引起细胞增殖分化,最终导致肿瘤发生。*BRAFV600E* 阳性 PTC 患者具有较高的疾病复发率(12.9% vs. 5.6%)、淋巴结转移率(44% vs. 29.4%)、甲状腺外侵犯(44% vs. 22%)。Zhu 等^[22]发现女性绝经前甲状腺癌的发病率较高,机制可能是 GPER/ERK 和 AKT/NF- κ B 信号通路参与 Cd(镉)诱导的 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)阳性甲状腺癌细胞的增殖和甲状腺外侵袭。另外,抑癌基因 p53 突变、错配修复基因 *hMLH1* 的异常甲基化、*hMSH2* 的过度表达等与甲状腺乳头状癌的发生同样密切相关。

2.6 其他疾病 近年来,许多学者对甲状腺乳头状癌和桥本甲状腺炎的关系做了大量的临床观察,闫慧娴等^[23]研究结果显示乳头状癌合并桥本甲状腺炎患者的发病率呈逐年增加的趋势;桥本甲状腺炎患者患甲状腺乳头状癌的风险显著增加。Singh 等^[24]研究表明甲状腺乳头状癌患者中桥本氏甲状腺炎的发生率较高,这些患者通常具有明显结节,其中 44%是在偶然体检中发现。这说明两者之间存在一定的相关性,推测可能是桥本甲状腺炎这一自身免疫性疾病在其发生发展的过程中,甲状腺滤泡上皮细胞因受自身免疫性机制的攻击广泛破坏,从而异常增生,最终有部分患者导致癌变。然而甲状腺乳头状癌患者的预后分析以及管理不会因为共存的桥本氏甲状腺炎而改变,并且共存桥本氏甲状腺炎的患者术后并发症发生率并没有升高。

2.7 病理类型 从上海市 1981-2010 年研究数据结果显示^[25],乳头状癌始终是甲状腺癌主要的特异病理类型,且逐渐增加,其所占男女构成比分别从 2002 年

的 53.85% 和 65.99%,上升至 2010 年的 86.50% 和 88.82%。新的诊断技术(超声检查、CT 和磁共振)的引入,可以导致微小乳头状癌的大量增加^[26],甲状腺滤泡状癌、髓样癌也有所增加,未分化癌增长不明显。

3 关于甲状腺癌发病增高是过度诊断的讨论

过度诊断是指通过筛查手段发现的早期癌症患者,其中部分可能永远不会发展到出现临床症状的中晚期癌症阶段,这些患者即被过度诊断了。近年来,学者非常重视过度诊断的概念,认为它在甲状腺癌发病率不断增长中起不容忽视的作用。在美国,微小甲状腺癌(≤ 1.0)检出率由 33%增加到 51%^[27],在中国,也存在类似的情景。Vaccarella 等^[26]报道,虽然微小甲状腺癌的检出率大大增加,但国际癌症中心数据显示死亡率没有太大变化,另外,甲状腺癌新发病例数与高频超声、CT、核磁检查数有关,这提示筛查手段的广泛应用可能提高了微小甲状腺癌的检出。Park 等^[28]研究显示,在韩国,1999-2008 年间甲状腺癌发病率从 6.4/10 万增加到了 40.7/10 万,增加了 6.4 倍,其中 94.4%是小于 20 mm 的肿瘤,主要通过筛查检出。近来,甲状腺细针穿刺活检的应用越来越广泛,Cho 等^[29]研究表明,甲状腺细针抽吸活检数量与甲状腺过度诊断呈正相关关系,并认为医护人员及政策制定者应仔细考虑细针穿刺活检在甲状腺癌诊断中的应用准则。然而过度诊断的观点也存在争议,Yoo 等^[30]就认为甲状腺癌发病率的增加不能完全归因于筛查手段或技术的增加,若仅仅是由于检测手段的流行使得甲状腺癌的发病率增加,那么发达国家甲状腺癌的增长率应该高于发展中国家,但事实上恰恰相反,所以甲状腺癌发病率逐年增长不能仅用过度诊断来解释。

4 小结

综上所述,近年来国内外甲状腺癌发病率快速攀升,全球表现出相同的趋势,而其在不同地区、种族、性别、体重等的增长速度表现出明显的差异,这些因素可能对癌的发生起促进作用,关于甲状腺癌的发病机制较复杂,目前还未达成共识。一方面,与放射性辐射、碘摄入量异常、遗传与 *BRAF*、*p53*、*hMLH1*、*hMSH2* 基因的改变有关;另一方面,体检甲状腺超声的普及、CT 的应用使甲状腺微癌检出率明显提高,都可能导致甲状腺癌发病率升高。总之,甲状腺癌发生更倾向于女性,且发病年龄有提前趋势,所以要对 35~50 岁女性人群加强肿瘤相关的健康教育,遵循早发现、早诊断、早治疗的原则,早期甲状腺乳头状癌预后较好,对生存

期并无太大影响,只要定期复查,及时治疗,可以控制甲状腺癌发生与发展。然而其他很多因素目前尚无统一结论,无法得出预防甲状腺癌发生的指导性建议,因此有必要进行大样本前瞻性多中心的对照研究。

参考文献

- [1] 杨雷,郑荣寿,王宁,等. 2010 年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 663-667.
- [2] 欧阳鑫,谢婉莹,秦春宏. 甲状腺癌的流行病学特征及其危险因素[J]. 实用医药杂志, 2015, 32(4): 312-315.
- [3] Dal Masol L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects [J]. Ann Oncol, 2011, 22(4): 957-963.
- [4] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG, et al. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and over diagnosis [J]. New Eng J Med, 2014, 371(19): 1765-1767.
- [5] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002 [J]. Cancer Cause Control, 2009, 20(5): 525-531.
- [6] Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D, et al. Thyroid cancer burden in Central and South America [J]. Cancer Epidemiol, 2016, Suppl 1: 150-157.
- [7] WHO/IARC. World Cancer Report 2014 [M]. Lyon: IARC Press, 2014: 738-750.
- [8] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. Ca-Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [9] Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily [J]. J Natl Cancer Inst, 2009(22): 1575-1583.
- [10] Magreni A, Bann DV, Schubart JR, et al. The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(4): 319-323.
- [11] Yu GP, Li JC, Branovan D, et al. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups [J]. Thyroid, 2010, 20(5): 465-473.
- [12] Zane M, Parello C, Pennelli G, et al. Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: a preliminary study [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 3322(1): 1-13.
- [13] Clavel-Chapelon F, Guillas G, Tondeur L, et al. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort [J]. Int J Cancer, 2010, 126(12): 2984-2990.
- [14] Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, et al. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 126(12): 2947-2956.
- [15] Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study [J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(2): 242-252.
- [16] Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl [J]. Oncogene, 2008, Suppl 2: S9-18.
- [17] Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies [J]. Radiat Res, 1995, 141(3): 259-277.
- [18] Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Della Valle CT, et al. Occupation and thyroid cancer [J]. Occup Environ Med, 2014, 71(5): 366-380.
- [19] Zhai JM, Yuan SL. Advances in thyroid carcinoma risk factor [J]. Chinese J Cancer Prevent Treat, 2012, 19(10): 791-795.
- [20] Sokouti M, Montazeri V, Fakhrou A, et al. Thyroid cancer, clinical and pathological study on patients under 25 years in Tabriz, Iran (2000-2012) [J]. Pak J Biol Sci, 2013, 16(24): 2003-2008.
- [21] Fraser S, Go C, Aniss A, et al. BRAFV600E mutation is associated with decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer [J]. World J Surg, 2016, 40(7): 1618-1624.
- [22] Zhu P, Liao LY, Zhao TT, et al. GPER/ERK/AKT/NF- κ B pathway is involved in cadmium-induced proliferation, invasion and migration of GPER-positive thyroid cancer cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 442(2017): 68-80.
- [23] Yan HX, GU WJ, Yang GQ, et al. Relationship of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid cancer: a clinical study [J]. Chinese J Endocrinol Metabol 2014, 30(4): 302-306.
- [24] Singh B, Shaha AR, Trivedi H, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome [J]. Surgery, 1999, 126(6): 1070-1076.
- [25] 周峰,吴春晓,郑莹,等. 1981-2010 年上海市市区甲状腺癌的发病趋势 [J]. 环境与职业医学, 2015, 32(11): 997-1002.
- [26] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer Epidemic the increasing impact of overdiagnosis [J]. N Engl J Med, 2016, 375(7): 614-617.
- [27] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(4): 317-322.
- [28] Park S, Oh CM, Cho H, et al. Association between screening and the thyroid cancer "epidemic" in South Korea: evidence from a nationwide study [J]. BMJ, 2016, 355(1): 1-8.
- [29] Cho YJ, Kim DY, Park EC, et al. Thyroid fine-needle aspiration biopsy positively correlates with increased diagnosis of thyroid cancer in South Korean patients [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 114.
- [30] Yoo F, Chaikhoutdinov I, Mitzner R, et al. Characteristics of incidentally discovered thyroid cancer [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 139(11): 1181-1186.

收稿日期: 2017-07-02