

女性甲状腺癌的发病率是所有女性恶性肿瘤发病率中上升速度最快的。

甲状腺癌新趋势——真正的发病率升高，还是过度诊断？

甲状腺癌（TC）是最常见的内分泌系统恶性肿瘤，约占所有内分泌恶性肿瘤的95%。在过去的三十年中，甲状腺癌的发病率显著增加。

类型

通常，甲状腺癌根据其组织学细胞来源（见右框）与分化程度进行分类，包括高分化（乳头状和滤泡状）、和低分化（髓样和未分化型），后者的预后较差。

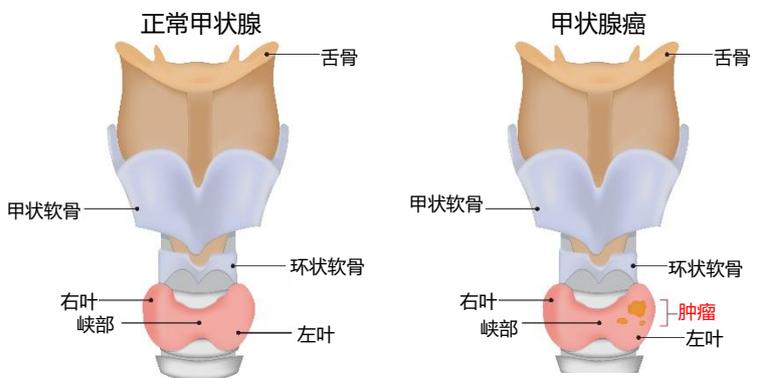
乳头状癌是最常见的甲状腺癌（约占70-80%）。它是女性和45周岁以下患者中最常见的病理类型。通常预后良好、并且病灶局限在原发部位。

滤泡状癌约占所有甲状腺癌的10%。常见的诊断年龄大于乳头状癌，同样女性患者比男性更多。甲状腺Hürthle细胞癌是它的一种侵袭性亚型。

髓样癌约占所有甲状腺癌的3-10%。大约70%的病例发生于中老年人（>50周岁）。年轻患者则大多数存在明显的家族史。

未分化癌是甲状腺癌当中侵袭性极强的一种，占有甲状腺癌的5%以下，通常发生于老年人。

原发性淋巴瘤占有甲状腺恶性肿瘤的5%以下，以非霍奇金B细胞瘤最为常见。



图片根据 shutterstock.com 许可使用

正常甲状腺与甲状腺癌的对比

病因/风险

接触电离辐射是导致甲状腺癌最常见的直接原因，甲状腺癌也是在日本原子弹爆炸幸存者中首先被关注到的实体肿瘤；1986年切尔诺贝利灾难发生后，暴露在放射性沉降物的太平洋和乌克兰的试验地区的居民中也出现了类似的肿瘤。由于

甲状腺聚集放射性沉降碘用于生成甲状腺素，因此它对于辐射尤为敏感¹。

许多用于检查的医疗设备也存在辐射，特别是 X 射线和 CT 扫描。由此引起受检者今后一生中发生恶性肿瘤的风险在儿童当中尤其明显。例如，美国预计未来约有 1,000 例甲状腺癌患者与其在 2007 年接受此类扫描存在关联²。因此，许多卫生管辖区在进行“常规”且必要的放射学检查时，要求局部遮挡受检者的甲状腺。

饮食因素可能在两个方面产生作用：长期碘缺乏会引起促甲状腺激素（TSH）升高，从而导致更多甲状腺滤泡细胞的形成。在碘缺乏严重的地区，滤泡状癌多于乳头状癌。接受 TSH 抑制剂，比如 L - T4 治疗的甲状腺癌患者显示出生存率提高和复发减少，就印证了 TSH 在此起着关键的作用。肥胖及其相关的胰岛素紊乱问题似乎是另一个风险因素。一项研究发现，约 50% 的乳头状癌患者同时存在胰岛素抵抗。总体而言，体重指数（BMI）每增加 1 kg/m² 则甲状腺癌的风险增加 1%，且该风险的增加尤其以女性更为显著³。

甲状腺的主要功能之一是产生和调节分泌甲状腺素（T4）和三碘甲状腺氨酸（T3）用于人体的新陈代谢。鉴于性别的差异，许多研究人员推测是否存在其他激素，特别是雌激素和孕酮可能在甲状腺癌的发生过程中也起了作用。最近的研究表明，两种雌激素受体（ER）亚型α和β之间的不平衡可能引发了腺体细胞的异常。

遗传学

遗传因素也会增加患甲状腺癌的风险。大约 6% 的恶性乳头状癌有阳性家族史，而髓样癌更高达 30% 存在家族遗传特征。某些综合征与发生甲状腺癌的可能性之间存在较高相关性，比如：Gardner 综合征（家族性结肠息肉症），Cowden 综合征，家族性髓样癌和多发性内分泌肿瘤（MEN）2a 型和 2b 型⁴。

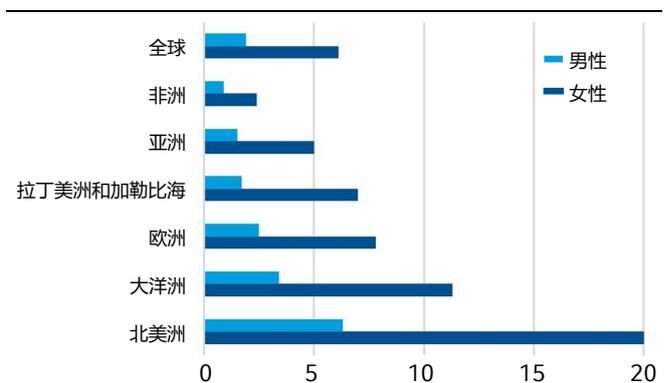
环境因素

其他的环境因素，特别是化学物质，是导致基因突变增加的原因之一。最为人所知的就是硝酸盐污染饮用水和使用多溴联苯醚等杀虫剂，接触这些物质可能增加患癌风险或诱发甲状腺细胞异常增殖⁵。

发病率

在全球范围内，甲状腺癌是排在第 16 位的最常见恶性肿瘤。在 2012 年新确诊 298,000 例中，女性占 70-75%⁶。出乎意料的是，在两性别人群均可发生的恶性肿瘤中，甲状腺癌是（除乳腺癌之外）性别差异最大的。不过，男性的甲状腺癌大多表现为晚期、且预后较差。

图 1：甲状腺癌的全球发病率，2012*



*年龄标准化发病率，WHO GLOBOCAN，2012

趋势预测

据预测，到 2035 年英国男性的甲状腺癌发病率将在原基础上增加 74%、女性增加 77%，是在所有恶性肿瘤中增长最快的。然而，它仍属于英国的罕见恶性肿瘤（仅占所有恶性肿瘤的 1-2%），仅约 6,800 人受到影响，但已显著高于 2014 年的 3,388 人⁷。

这一疾病发病率上升的趋势在全球各地均有出现。在美国，自 20 世纪 80 年代至今甲状腺癌病例数已达最初的 3 倍，超

¹ See IGLESIAS, 2017

² See PELLEGRITI, G. et al., vol 2013

³ See STEELE CB, et al., 2005-2014.

⁴ See BUTLER, C, 2014

⁵ See PELLEGRITI, G. et al., vol 2013

⁶ See CANCER RESEARCH UK, 2018.

⁷ See CANCER RESEARCH UK, 2018

过 57,000 例⁸；在法国，上述同期的发病率每年增加 8-9%；在日本，自 20 世纪 70 年代中期以来，男性的发病率增加了 52%、女性增加了 86%⁹。中国甲状腺癌发病率的蹿升则表现最为显著，它现已排在 15-44 周岁人群最常见恶性肿瘤的第二位¹⁰。

原因？

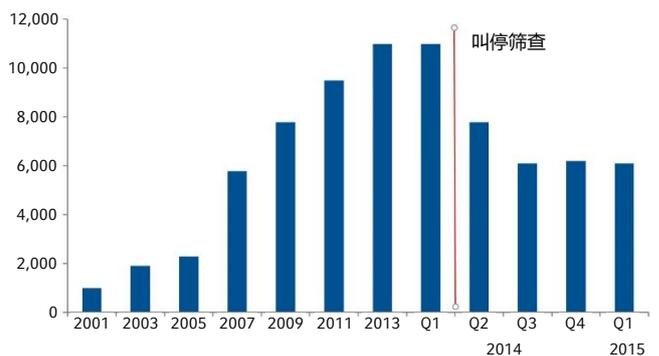
超过三分之二的成年人在进行超声检查时会发现甲状腺结节（几乎所有都被认为是良性的），这是一个类似“检查即会发现”的例子¹¹。

因此，在韩国官方 1999 年启动了一项在全民范围恶性肿瘤筛查体检中选择添加甲状腺超声的计划后，甲状腺癌发病率就出现激增。到 2011 年，该国的甲状腺癌的发病率已是最初的 15 倍。其结果是 2014 年韩国医学界的一个反对团体（“预防甲状腺癌过度诊断医师联盟”）要求立即停止此类筛查，而之后的 3 个月发病率下降了 40%¹²。

这一趋势在全球其他地区同样可被观察到。据估计，约有 50%-90% 的甲状腺癌（特别是女性）是过度诊断的结果。在医疗保健依赖于“保险模式”的国家和地区，过度诊断的问题尤为突出。根据 Loehrer 等人对美国的报道，一旦州政府保险方案同意理赔相应的治疗费用，马萨诸塞州的甲状腺切除术治疗甲状腺癌的病例就增加了 26%。为解决该问题，美国预防服务工作组（USPSTF）提出了反对甲状腺癌筛查的建议（特别是超声检查的使用），说明了治疗带来的危害大于长远益处。

如果说过度诊断假设是推高发病率的唯一原因，那我们应当仅仅观察到发展缓慢和非激进类型肿瘤发病率增加。然而在过去的 30 年中，所有类型的发病率均按每年增加 3%、死亡率每年增加 1.1%，同一时期的晚期乳头状癌的死亡率每年增加了 2.9%¹³。

图 2：韩国甲状腺癌筛查的影响*



*韩国甲状腺癌筛查数据来自 Hyeong Sik Ahn：甲状腺癌手术患者的季度平均人数

死亡率

在美国，甲状腺癌的 5 年生存率总体上为 98.1%，从局限于肿瘤原发部位病例的 99.9%（68%的病例）到发生远处转移病例的 55.3%（4%的病例）不等¹⁴。

甲状腺乳头状癌是高分化甲状腺癌最常见的亚型，占有病例的 90%，预后最好。普遍的 5 年生存率和 10 年生存率有 92%-95%¹⁵。2007 年，Pelizzo 等人记录了患者生存期持续到第二个十年、甚至更长时间¹⁶。然而，另一些组织学类型的甲状腺癌，特别是未分化型甲状腺癌从出现症状、肿瘤生长到扩散都非常迅速。中位生存期仅为 5 个月，不到 20%患者的生存期超过一年。5 年生存率约为 10%^{17,18}。

⁸ See SCHARPF, J., 2017

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

¹⁰ See WANQING CHEN, et al., 2014

¹¹ See DAVIES, L., 2017

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

¹³ See SOSA, J., 2017

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

¹⁵ See SOSA, J., 2017

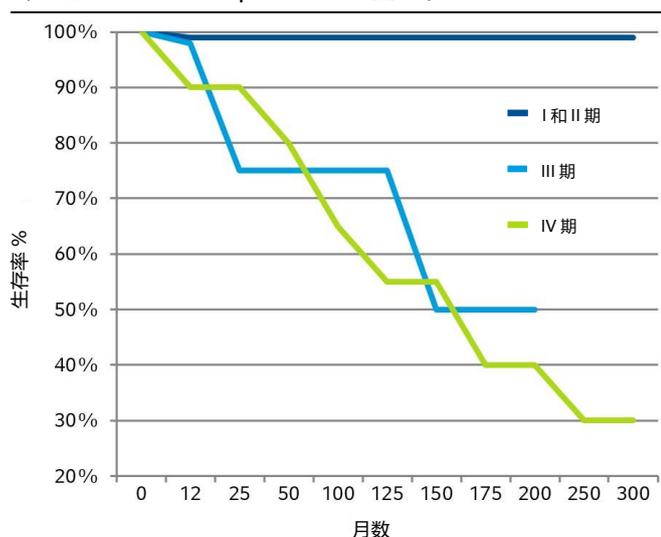
¹⁶ See PELIZZO, M.R. et al., 2007

¹⁷ See BROWN, T, et al., 2012

¹⁸ See O'NEILL, J.P. et al., 2013

图 3：甲状腺癌各期的生存率

(来自 Pelizzo 的 Kaplan-Meier 曲线)



理赔

普通人群发病率的上升也正反映在某些保险产品的理赔中，特别是重大疾病类产品。上述讨论的韩国甲状腺筛查所引发一连串效应是真实的事例，类似的情形在中国同样有发生。中国甲状腺癌理赔数量已占某些保险产品所有恶性肿瘤理赔数量的 30-42%，超过乳腺癌的理赔，成为排名第一的恶性肿瘤理赔原因。有依据表明，在其他地区的某些重疾产品理赔也可能出现这种趋势，至少在我们的分支机构中上海和伦敦的经验就是如此。在英国，甲状腺癌排在女性恶性肿瘤理赔原因的第六位。因此，当英国保险公司协会在 2018 年重大疾病最低标准中建议从恶性肿瘤保险责任中除外 I 期的甲状腺乳头状癌也就不足为奇了。

总结

产品开发人员、精算师、核保师和理赔审核员将会遇到越来越多的甲状腺癌案例，特别是在无症状筛查盛行的地区。这种上升趋势的主要原因，是对进展缓慢肿瘤的过度诊断，但同时也可能包含环境问题对发病率上升的影响。虽然个别类型的甲状腺癌可能会危及生命，但绝大多数情况下该疾病对预期寿命的影响是有限的，是否应被归入“重大疾病”的范畴值得商榷。

联系人



Paul Edwards

Manager, Medical Risk Research

医学风险研究经理

Tel. + 44 20 3206-1736

paul.edwards@hannover-re.com

参考资料

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

在 LinkedIn 上关注我们，了解最新的寿险与健康险信息。