

美研究发现甲状腺癌发病率增加两倍

## 中外专家论辩甲状腺癌过度诊断

▲ 本报记者 王晓泽



Gilbert Welch



Louise Davies

近期,《美国医学会杂志·耳鼻喉头颈外科学》在线发表的一项研究表明,自20世纪70年代以来,美国甲状腺癌发病率增加近2倍。该发病率增高主要源于过度诊断,甲状腺乳头状癌检出增加了甲状腺癌的发病率。(JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2月20日在线版)

来自新罕布什尔州达特茅斯盖尔泽医学院的研究者 Gilbert Welch 和 Louise Davies 指出,甲状腺癌发病率明显增加但死亡率并无增加,且甲状腺癌肿瘤直径转向更小( $\leq 1$  cm),而 $\geq 2$  cm的肿瘤直径的甲状腺癌百分比比较低,两者均可作为过度诊断的依据。密切监测可作为外科手术和放疗治疗后的替代管理选择。在日本及美国,一些医疗中心已启动了密切监测的相关研究。

然而,对该研究结果持反对意见的批评者指出,该分析过于简单并忽略了几个关键事实。

述评

## 甲状腺癌发病率并未真正升高

▲ 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科 宁光



宁光 教授

甲状腺癌是内分泌系统最多发的恶性肿瘤,在全球范围内发病率逐年升高,尤其在女性当中。

调查数据显示,与1981年相比,2006年上海女性发病率升高了5倍,天津女性升高了3倍。根据上海市内分泌代谢科临床质控中心2012年发布的《上海市甲状腺疾病诊治年度报告》显示,甲状腺结节已占目前甲状腺疾病门诊的34.16%,仅次于甲状腺机能亢进(34.28%)。面对日益增加的医疗需求,治疗导致的危害随之而来。如何看待甲状

腺癌发病率成为大家关心的问题。

客观来讲,甲状腺癌发病率并未真正升高,升高的其实是检出率。首先,甲状腺癌检出增加主要由于恶性程度最低的病理类型,即甲状腺乳头状癌的检出,尤其是直径 $< 2$  cm的乳头状癌或微小癌。

来自瑞金医院的资料显示,与2002年相比,2012年甲状腺癌平均肿瘤直径从1.29 cm降至0.93 cm,微小癌从35.2%升至67.3%,远处转移率则从7.4%降至0.2%。检出率的增加与体检等比例增加、高分辨率B超等检测仪器敏感性增加及其广泛应用都极大增加了无症状甲状腺癌的发现。

必须指出,此部分患者临床预后良好,30年生存率可达95%,造成了甲状腺癌发病率增长但死亡率并未增加的现象。

另一方面,伴随日

益增高的甲状腺癌检出率而来的过度医疗导致的危害也日益凸显。由于缺少低危甲状腺癌治疗的循证医学证据,手术治疗方式目前仍以甲状腺全切为主。

美国流行病学调查数据显示,85%甲状腺癌患者会接受甲状腺全切术。与腺叶切除术相比,甲状腺全切术会导致更高比例的喉返神经损伤及永久性甲状旁腺功能减退症,均需要终身治疗。

另外,为防止复发,目前推荐甲状腺癌术后采用促甲状腺激素抑制治疗,但亚临床甲状腺功能亢进症会增加心血管疾病风险。

最近一项随访8.5年的观察性研究表明,分化型甲状腺癌患者心血管死亡风险增加2.35倍,全因死亡风险增加3.4倍;术后替代不足引起的甲状腺功能减退症亦增加心血管疾病及死亡风

险。最后,为降低复发而给与 $^{131}$ I治疗。因存在二次肿瘤潜在风险,中低危甲状腺癌治疗的意义目前存在很多争议。

综上所述,基于低危甲状腺癌检出率的日益增加与过度治疗带来的危害,目前亟需设计临床试验阐明密切监测在低危甲状腺癌患者治疗中的临床意义;同时,亦亟需生物标记物等预后相关因素的研究,建立有效的风险评估系统。对易于死亡或复发的病例予积极治疗,其余可以观察治疗,从而最大程度避免过度诊疗以及治疗不足。



争论焦点

焦点一

## 甲状腺癌死亡率维持稳定?

来自于克利夫兰诊断内分泌部的 Allan Siperstein 教授指出,该研究的研究者描绘的死亡率图具误导性。因时间跨度过长(35年)导致视觉上的平台期。实际上,自2001-2010年来,甲状腺癌死亡率平均每年以1.2%的速度递增,增长率仅次于肺癌(2.4%),甲状腺癌死亡率并没有进入平



Allan Siperstein

台期。他强调,甲状腺癌死亡率的上升是很严重的临床问题,不能简单因过度诊断的结论而被忽略。

焦点二

## 癌肿直径较大的甲状腺癌在减少?

研究者提出,甲状腺癌肿瘤直径转向更小( $\leq 1$  cm),癌肿直径 $\geq 2$  cm的甲状腺癌百分比比较低。这是过度诊断的另一证据。

Siperstein 对此提出质疑。虽然研究数据显示,小病变范围甲状腺癌发生率从1988/89年的25%上升至2008/09年的39%;同期,较大癌肿直径的甲

状腺癌发病率从42%降至33%。但是该项研究中没有纳入的数据显示,无论癌肿直径大小,甲状腺癌发病率都在增加。

研究者说,这可能由于目前可诊断出过去不能发现的较大非进展性甲状腺癌。根据目前证据可确定该问题与过度诊断相关,但是并不能排除其他原因。

焦点三

## 密切监测可行?



Raymon Grogan

研究者认为密切监测是无症状患者应接受的选择。

Siperstein 认为,积极监测可作为前列腺癌患者的治疗策略是因前列腺癌常发生于老年男性,预期寿命较短。该方法对常在50岁时被检出的甲状腺癌患者或许不太适合,因为他们面临的是带病生存30年或40年。

来自芝加哥大学内分泌组的 Raymon Grogan 表示,“如果乳头状甲状腺癌被检出,我们不能坐视不管,因为目前并没有有效的手段可预测需要手术治疗或只需观察。”

## 一石激起千层浪 拨开迷雾尚待时

▲ 中国医科大学附属第一医院内分泌科 关海霞



关海霞 教授

提出下述三项个人观点。

第一,甲状腺癌发病率升高可能是多重因素作用的结果。我们不能否认,检测手段进步、医疗条件改善和就医便利化,确实带来了甲状腺癌的增加。但是,仅用此完全解释甲状腺癌增加无法令人信服。一方面,有研究显示不仅代表“过度诊断”的微小癌在增加,直径超过4 cm的甲状腺癌也明显增多,并且转移性甲状腺癌的发生率亦快速升高,这意味着不依赖于检测手段进步的甲状腺癌发病率真正升高。另一方面,陆续有报道某些因素如肥胖、桥本甲状腺炎和 Graves 病、辐射污染等,均与甲状腺癌的发生有关。

面对着日益流行的上述危险因素,我们如何能轻易否定它们协同导致了甲状腺癌发病率的增加?因此,正如扑朔迷离的雾霾成因难以轻易定论一样,贸然将甲状腺癌发病率升高的原因归结于某一因素有失偏颇。

(下转第21版)

目前,甲状腺癌发病率的升高已是一个不争的事实。无论是美国、加拿大的官方癌症发病率年度数据,还是我国部分大城市发布的“癌情报告”,均显示甲状腺癌已成为人群(尤其是女性人群)中发病率升高最快的恶性实体肿瘤。

2013年,关于甲状腺癌发病率增加原因的讨论不时见于各大学术期刊,争议焦点:发病率增加是否是医学进步带来的过度诊断所致。

今年2月发表在《美国医学会杂志·耳鼻喉头颈外科学》的文章,将这场你来我往的学术讨论推向了一个高潮,引发广泛关注。作者