

1973—2013年上海市徐汇区甲状腺癌 发病趋势和生存分析

顾海雁¹, 朱菁¹, 丁建辉²

1. 上海市徐汇区疾病预防控制中心慢病防治科, 上海 200237;
2. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 近年来甲状腺癌发病率的迅速上升引起了广泛关注, 可能与生活方式、老龄化和诊断技术水平提高等相关。本研究采用41年的甲状腺癌发病和随访资料, 描述和分析上海市徐汇区居民甲状腺癌发病趋势及生存情况。**方法:** 甲状腺癌发病资料来自上海市肿瘤登记报告系统, 发病时间覆盖1973—2013年, 用1973年人口构成计算标化发病率, 采用自然样条回归模型分析甲状腺癌发病趋势, 平均年度变化百分比(annual percentage change, APC)计算采用美国国立癌症研究所Jointpoint软件, 生存率估计采用Kaplan-Meier法。**结果:** 甲状腺癌的病理类型以乳头状癌为主(69.8%), 1973—1978年和2009—2013年女性标化发病率分别是男性的2.51倍和2.70倍, 男性发病年龄为(50.04±14.71)岁, 女性发病年龄为(48.57±13.65)岁。去除老龄化因素, 1981年以来甲状腺癌标化发病率呈上升趋势, 1981—2004年平均每年上升8.46%(95%CI: 5.9%~11.1%), 2004—2013年快速增长, 平均每年上升20.30%(95%CI: 9.8%~31.7%)。甲状腺癌总体预后较好, 2003—2013年5年生存率达95.21%, 10年生存率89.09%; 41年生存分析显示, 女性生存率高于男性($\chi^2=15.43$, $P=0.0001$)。**结论:** 甲状腺癌在徐汇区的增长趋势与上海市及其他发达国家情况相似, 虽然死亡率低, 但发病率增长迅速, 提示进一步研究相关危险因素, 为制定防治策略打下基础。

[关键词] 甲状腺癌; 发病趋势; 年度变化百分比; 生存率

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.06.005

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)06-0508-06

Temporal trends in the incidence and survival analysis of thyroid cancer in Xuhui District, Shanghai, 1973—2013 GU Haiyan¹, ZHU Jing¹, DING Jianhui² (1. Department of Chronic Disease Prevention, Shanghai Xuhui District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200237, China; 2. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: DING Jianhui E-mail: dingjh99@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Increasing thyroid cancer (TC) incidence has caused wide public concern. It is typically interpreted as an increase in the true occurrence of TC but may also reflect changing life style or aging of population or increased diagnostic scrutiny. This study describes the temporal trend for incidence of TC and survival rate of patients by summarizing the 41 years TC incidences and follow-up data in Xuhui District, Shanghai. **Methods:** Annual TC incidence data of Xuhui District from 1973 to 2013 were provided by Shanghai Cancer Registry System. The calculation of age-standardized incidence rates (ASIR) was based on the population of the year 1973. Temporal trends in TC incidence were analyzed based on the natural spline regression model. Annual percentage change (APC) was estimated by Jointpoint software from US National Cancer Institute, as well as survival rates were estimated using Kaplan-Meier method by Stata software. **Results:** During the period from 1973 to 2013, papillary cancer was the dominant type with proportion 69.8%. The ASIRs for female TC were 2.51-2.70 times as high as those for male TC. The average age of TC incidence for male was 50.04±14.71 while for female was 48.57±13.65. When aging factors were removed, incidence rate of TC was on the rise since 1981 with the APC of 8.46% (95%CI: 5.9%-11.1%), and on a

rapid growth from 2004 to 2013 with the APC of 20.30% (95%CI: 9.8%-31.7%). The study showed that the 5-year TC survival rate was 95.21%, and the 10-year TC survival rate was 89.09%. In addition, survival rate of female was higher than that of male ($\chi^2=15.43, P=0.0001$). **Conclusion:** The rising trend of TC in Xuhui District is similar to those in Shanghai and some developed countries. Although the mortality rate of TC is low, it has a rapid increase in incidence. Studies on factors associated with TC will help to clarify the epidemiological features about TC and promote more efficient prevention and control strategies.

[**Key words**] Thyroid cancer; Incidence trend; Annual percentage change; Survival rate

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤，早期症状并不明显，多在体检时被发现。上海市恶性肿瘤发病监测表明，甲状腺癌近年来发病率呈上升趋势，肿瘤发病顺位2012年男性第8位，女性第4位，成为居民关注的公共卫生问题，是否与居民膳食结构改变、碘盐添加及诊断技术水平提高等有关，在学术界尚存在争议^[1-2]。本研究通过对1973—2013年上海市徐汇区居民甲状腺癌发病情况的分析，了解该疾病在人群中的流行状况和变化特征，为完善区域疾病防治策略提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例资料

甲状腺癌发病资料来自上海市肿瘤登记报告系统。依据《上海市恶性肿瘤报告办法》，经由上海市具有恶性肿瘤诊断能力的医院登记报告，填写上海市恶性肿瘤报告卡，由患者户籍所在地的社区卫生服务中心医师进行访视复核信息，徐汇区疾病预防控制中心专业人员按照国际疾病分类-肿瘤学第3版进行统一编码。所涉及的诊断依据包括临床诊断、B超、CT、手术、尸检和病理等，采用定期病史抽查的方法开展漏报检查，并通过死亡病例的追踪开展补登记工作。数据录入采用逻辑检错和二次核对方式。本研究资料中所有患者均为徐汇区户籍，发病时间为1973—2013年，病例死亡或失访视为终检。病例资料信息核实截止时间为2014年12月31日。

1.2 人口资料来源

徐汇区1973—2013年户籍人口资料来自上海市公安局徐汇区分局历年发布的年平均人口数和人口构成。采用1973年人口结构进行标化

率计算。

1.3 统计学处理

采用Excel 2007整理数据库，趋势分析采用Poisson回归模型 $\ln(\mu_{Y|\chi})=\alpha+s(\chi,df)$ $Y\sim\text{Poisson}(\mu_{Y|\chi})$ ，其中 Y 为发病人数(模型拟合中校准人口数)， $\mu_{Y|\chi}$ 表示发病率， χ 为年份， α 为常数项， $s(\chi,df)$ 为一阶样条函数， df 为分段数(自由度)，假定分段点为 x_1, x_2, \dots, x_{df} ，一阶样条函数表达式如下：

$$s(x,df)=\begin{cases} \beta_1 x & \text{if } x \leq x_1 \\ \sum_{k=2}^i \beta_{k-1} x_{k-1} + \beta_i (x - x_{i-1}) & \text{if } x \in (x_{i-1}, x_i] \quad i=2, \dots, df \end{cases}$$

β_i 为每一段一阶样条函数基的回归系数，变化幅度描述用平均年度变化百分比(annual percentage change, APC)，采用美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)发布的自然样条回归模型工具Joinpoint(4.1.1.3版)软件计算^[3]，通过检验回归系数 β_i 是否为0来反映年度变化，对线性连接点各分段趋势进行比较并得到差异有统计学意义的连接点。均数、率的比较和生存分析等采用Stata 11.0软件，生存率的估计采用Kaplan-Meier法，两组生存率比较采用log-rank检验，检验水准取0.05。发病率单位为1/10万。因近年发病人数增加，年龄别分段发病趋势采用2008—2012年资料分析。

2 结果

2.1 一般情况

1973—2013年徐汇区甲状腺癌监测核实共计2 613例，男性671例，女性1 942例；发病年龄最小12岁，最大93岁，平均发病年龄(48.95±13.94)岁，中位年龄49岁。男性发病年龄(50.04±14.71)岁，女性发病年龄(48.57±13.65)岁，男性平均晚1.5岁($t=2.3454, P=0.0191$)。

2.2 病理类型分布

1973—2013年监测病例的病理组织学诊断率逐步上升, 近10年病理诊断率已经达到99.25%, 其中分类明确的病理诊断率为89.4%, 监测工作的质量不断提高(表1)。4种病理类型中乳头状腺癌最多见, 占69.80%, 其他依次是滤泡状腺癌(4.09%)、髓样癌(0.54%)和未分化癌(0.36%)。

2.3 发病年龄分段趋势

甲状腺癌发病年龄多在30~50岁, 年龄别发病率呈先升后降, APC趋势分析显示可分三段, 无论男女18~27岁发病率呈快速上升趋势(APC分别为28.1%和22.1%); 28岁以后发病率持续增长, 但增幅趋缓, 男性在43岁以后发病率开始缓慢下降(APC为-3.2%), 而女性发病率在58岁后下降(APC为-8.5%); 男性28~43岁和女性28~57岁甲状腺癌发病率变化趋势不明显。发病率APC及统计量见表2。

2.4 发病率及时间趋势

甲状腺癌41年的发病率呈增高趋势, 1973—1978年平均标化发病率为4.42/10万, 发病率性别比为1:2.51; 2009—2013年平均标化发病率为23.44/10万, 性别比为1:2.70。以1973年人口为标准人口计算标化发病率, 显示一部分的发病率增高可以归因于人口老龄化(表3), 去除老龄化因素后, 标化发病率在20世纪80年代开始上升。41年的甲状腺癌标化发病率示意图1, APC分析显示可分为四个阶段: 1973—、1978—、1981—和2004—, 其中1973—1977年呈缓慢上升趋势(APC=5.21%), 1978—1980年呈下降趋势(APC=-44.85%), 1981—2003年发病率上升(APC=8.46%, 95%CI: 5.9%~11.1%), 2004—2013年进入发病率快速增长期(APC=20.30%, 95%CI: 9.8%~31.7%, 图1)。

表 1 1973—2013年徐汇区甲状腺癌登记报告的病理诊断情况

Tab. 1 The state of pathological diagnosis of thyroid cancer registry in Xuhui District from 1973 to 2013

| Pathological results | Case | | | | Total | Gender (male : female) |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|---------------------------|
| | 1973—1982 | 1983—1992 | 1993—2002 | 2003—2013 | | |
| Papillary cancer | 46 | 73 | 90 | 1615 | 1824 | 1:2.83 |
| Follicular cancer | 3 | 0 | 7 | 97 | 107 | 1:4.10 |
| Medullary cancer | 1 | 0 | 4 | 9 | 14 | 0.75:1 |
| Undifferentiated cancer | 2 | 1 | 4 | 0 | 7 | 1:6.00 |
| unknown differentiation type | 24 | 9 | 111 | 187 | 331 | - |
| No pathological diagnosis | 97 | 63 | 153 | 17 | 330 | - |
| Pathological diagnosis rate/% | 43.93 | 56.85 | 58.54 | 99.25 | - | - |
| Pathological diagnosis rate by clear classification/% | 30.06 | 50.68 | 28.46 | 89.40 | - | - |

表 2 甲状腺癌年龄别发病率(1/10万)的APC

Tab. 2 APC of age-specific TC incidence rate (1/100 000)

| Gender | Age/year | APC (95%CI) | β value | Z value | P value |
|--------|----------|------------------|---------------|----------|---------|
| Male | 18—27 | 28.1(12.0—46.5) | 0.247 3 | 4.511 3 | 0.004 1 |
| | 28—42 | 6.2(-7.1—21.4) | 0.060 0 | 1.094 1 | 0.315 9 |
| | ≥43 | -3.2(-4.7—-1.8) | -0.033 0 | -5.522 2 | 0.001 5 |
| Female | 18—27 | 22.1(0.7—48.1) | 0.199 7 | 2.529 1 | 0.044 7 |
| | 28—57 | 2.6(-1.7—7.2) | 0.025 8 | 1.464 0 | 0.193 5 |
| | ≥58 | -8.5(-12.4—-4.5) | -0.089 0 | -5.038 5 | 0.002 4 |
| Total | 18—32 | 17.2(10.1—24.6) | 0.158 3 | 6.267 3 | 0.000 8 |
| | 33—57 | 1.1(-2.8—5.1) | 0.010 5 | 0.655 3 | 0.536 6 |
| | ≥58 | -6.9(-9.4—-4.3) | -0.071 2 | -6.298 4 | 0.000 7 |

表3 1973—2013年甲状腺癌发病率与标化发病率(1/10万)

Tab. 3 The crude and age-standardized incidence rate (1/100 000) of TC in Xuhui District from 1973 to 2013

| Year | Crude incidence rate | | | Age-standardized rate | | | Aging effect |
|-----------|----------------------|--------|-----------|-----------------------|--------|-----------|--------------|
| | Male | Female | Total (A) | Male | Female | Total (B) | |
| 1973* | 1.93 | 5.81 | 3.87 | 1.93 | 5.81 | 3.87 | 0 |
| 1973-1978 | 2.85 | 6.71 | 4.77 | 2.52 | 6.33 | 4.42 | 0.35 |
| 1979-1983 | 1.75 | 3.72 | 2.73 | 1.27 | 3.05 | 2.16 | 0.57 |
| 1984-1988 | 1.05 | 2.36 | 1.69 | 0.73 | 2.19 | 1.44 | 0.25 |
| 1989-1993 | 1.02 | 5.03 | 2.98 | 0.75 | 4.89 | 2.80 | 0.18 |
| 1994-1998 | 1.89 | 7.08 | 4.45 | 1.58 | 6.11 | 3.78 | 0.66 |
| 1999-2003 | 2.54 | 7.71 | 5.10 | 1.75 | 6.34 | 3.99 | 1.11 |
| 2004-2008 | 6.10 | 18.05 | 12.07 | 4.62 | 14.02 | 9.24 | 2.83 |
| 2009-2013 | 15.58 | 42.63 | 29.25 | 12.66 | 34.24 | 23.44 | 5.81 |

*: Age-standardized rates were adjusted to 1973 population

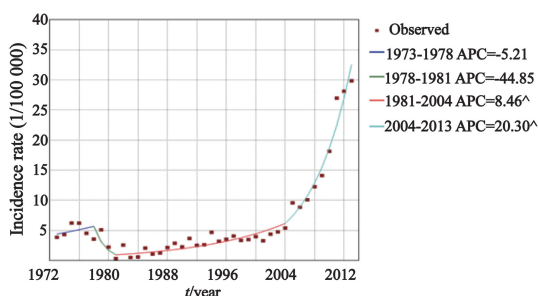


图1 1973—2013年甲状腺癌发病的时间趋势

Fig. 1 Incidence temporal trend of thyroid cancer from 1973 to 2013

2.5 甲状腺癌患者生存情况

在2 613例患者中,死亡186例,男性69例,女性117例。甲状腺癌患者生存情况见表4,生存率逐年提高($\chi^2=37.08$, $P=0.000$)。患者5年生存率高于10年,但差距不大;2003—2013年10年生存率为89.09%,5年生存率为95.21%,高于1973—1982年发病患者的生存率($\chi^2=37.08$, $P=0.000$)。41年生存分析显示,男性5年和10年生存率分别为90.24%(87.44%~92.45%)和86.43%(82.45%~89.57%),女性分别为94.12%(92.80%~95.20%)和91.43%(89.63%~92.94%),女性生存率高于男性($\chi^2=15.43$, $P=0.0001$)。

表4 甲状腺癌患者的生存率

Tab. 4 Survival rate in patients with thyroid cancer

| Year | 10-year survival/% | | | 5-year survival/% | | |
|-----------|--------------------|------|-------------|-------------------|------|-------------|
| | Survival rate | SE | 95%CI | Survival rate | SE | 95%CI |
| 1973-1982 | 80.92 | 2.99 | 74.24-86.04 | 84.39 | 2.76 | 78.07-89.02 |
| 1983-1992 | 86.21 | 2.86 | 79.44-90.87 | 86.90 | 2.80 | 80.23-91.43 |
| 1993-2002 | 87.23 | 1.74 | 83.37-90.24 | 88.32 | 1.67 | 84.57-91.20 |
| 2003-2013 | 89.09 | 2.00 | 84.44-92.41 | 95.21 | 0.65 | 93.76-96.32 |

3 讨 论

甲状腺是人体最重要的内分泌器官之一。甲状腺癌的发生、演化与其他肿瘤相似, 经历了一个多基因参与、多步骤形成的过程, 与癌基因和抑癌基因有关。根据起源细胞的不同, 可将甲状腺癌分为滤泡上皮细胞癌和滤泡旁细胞癌(髓样癌)两大类, 而滤泡上皮细胞癌又包括乳头状癌、滤泡状癌及未分化癌。病理组织学诊断是临床确诊肿瘤的金标准。肿瘤登记病例中病理学诊断率是衡量登记质量的重要指标。随着上海市肿瘤登记报告工作的不断发展和制度建设, 肿瘤登记的规范性增强。本研究结果显示, 甲状腺癌的病理诊断率不断提高, 徐汇区病例的病理诊断率近10年已达到99.25%, 监测质量高, 可靠性强。

徐汇区是上海市的中心城区, 户籍人口91万。本研究显示, 去除老龄化因素产生的效应后, 甲状腺癌的发病率在1981年后呈上升趋势, 而在2004年后快速上升。近30年, 除瑞典、挪威和西班牙等少数国家外, 全世界大部分国家甲状腺癌发病率都呈持续上升趋势^[4-6]。有学者认为, 甲状腺癌发病率的升高是由于近年来检测技术水平提升使检出率提高^[6-7], 特别是使难发现的微小癌得以检出; 然而有研究表明, 微小癌和早期肿瘤的数量与大癌肿和晚期肿瘤数量同时增加, 根据癌肿大小进行分组, 各分组甲状腺癌的发病率均呈上升趋势^[8-9], 这也提示检测手段的提高并非甲状腺癌发病率升高的唯一原因。我国在1996年开始实施全面食盐加碘的碘营养强化措施, 有效降低了甲状腺肿等地方性疾病, 但碘的摄入量过高和过低都会导致甲状腺疾病的增加, 碘过量能导致甲状腺功能减退, 并可能引发甲状腺癌^[10-11], 也可能造成甲状腺癌病理构成的变化^[12], 其中乳头状腺癌(分化较好, 恶性度低)发病构成升高, 是甲状腺癌流行病学新的变化, 其他恶性度高的病理类型减少, 使人群甲状腺癌恶性程度总体下降^[13]。

甲状腺癌的发病具有明显的特点: ① 有性别差异, 女性是高危人群, 徐汇区2009—2013年女性标化发病率是男性的2.70倍, 与上海市2012年标化率性别比1:2.72相当, 与国内其他地区相似^[14-15], 性别差异可能与雌激素水平有关, 各类来源的雌激素暴露水平升高也可能导致人群甲状腺癌发病风险相对增加^[16-17]; ② 有一定的城乡或地域差别, 城市高于农村^[18-19], 徐汇区2010年的甲状腺癌世界人口标化发病率为16.06/10万, 男性为9.82/10万, 女性为20.22/10万, 高于上海市同年的世界人口标化率13.65/10万、7.12/10万和20.22/10万, 高于全国2003—2007年城市甲状腺癌标化发病率3.38/10万、1.78/10万和5.97/10万^[19], 这与徐汇区人口老龄化程度高、经济发达和生活水平较高有关; ③ 与年龄相关, 甲状腺癌主要危害中青年人群, 男性28~43岁和女性28~58岁易发, 在年龄别APC趋势分段分析中, 男性的APC值略高于女性, 主要是因为女性发病率已处在高位, 而男性还在持续上升的缘故, 也反应了甲状腺癌发病的性别差异。也有研究认为甲状腺癌发病与人群肥胖、糖尿病罹患和环境污染加重等有关^[5], 由于资料所限, 本研究未能涉及相关分析。

甲状腺癌的生存率较高, 患病风险女性高于男性, 但生存率风险男性大于女性, 女性生存率更高, 可能与乳头状腺癌发病占比高、预后较好有关, 男性预后较女性差, 与男性乳头状腺癌较容易复发有关^[20]。另外, 原发灶大的肿瘤对病灶外甲状腺包膜等组织侵袭的机会增大, 也是手术不能彻底切除的重要原因, 对患者生存率有影响。当前体检中的彩超是发现甲状腺结节的主要途径, 大多数需要定期随访, 一些患者手术后被确诊为甲状腺癌, 但预后大多良好。根据甲状腺癌的流行病学特点, 虽然死亡率低, 但发病率上升速度较快, 结合人群癌症防治的成本效益特性, 目前甲状腺癌尚不需要通过大规模筛查来防治, 但应进一步开展相关危险因素的研究, 指导目标人群调整生活方式, 增进对甲状腺疾病的认识, 提倡重

点人群加强体检,做到早发现、早治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 符兆胤, 张嘉越. 碘盐与碘致甲状腺疾病的现状 [J]. 医学综述, 2009, 15(10): 1520-1523.
- [2] TENG W P, SHAN Z Y, TENG X C, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. N Engl J Med, 2006, 354(26): 2783-2793.
- [3] National Cancer Institute. Average annual percent change (AAPC) [EB/OL]. [2015-12-15]. <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/aapc.html>.
- [4] KILFOY B A, ZHENG T Z, HOLFORD T R, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002 [J]. Cancer Cause Control, 2009, 20(5): 525-531.
- [5] 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.
- [6] DAVIES L, WELCH H G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. JAMA, 2006, 295(18): 2164-2167.
- [7] KENT W D, HALL S F, ISOTALO P A, et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease [J]. CMAJ, 2007, 177(11): 1357-1361.
- [8] CHEN A Y, JEMAL A, WARD E M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005 [J]. Cancer, 2009, 115(6): 3801-3807.
- [9] MORRIS L G, MYSSIOREK D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis [J]. Am J Surg, 2010, 200(4): 454-461.
- [10] 翟建敏, 原韶玲. 甲状腺癌危险因素研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(10): 791-795.
- [11] 陈禹存, 高晓虹, 曹铭谦, 等. 甲状腺癌危险因素病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(7): 955-957.
- [12] 关海霞, 单忠艳, 腾卫平. 普通食盐碘化前后甲状腺癌发病变化的11年病理资料分析 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(3): 284-286.
- [13] 陈竟文, 宋陆军. 甲状腺癌的流行病学新特点 [J]. 中国临床医学, 2009, 16(5): 812-813.
- [14] 陈和新, 王 娜, 黄培新, 等. 2002—2008年江苏省海门市甲状腺癌流行状况分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(4): 279-281.
- [15] 王 洋, 王晓锋, 高晓虹. 大连市中山区2004—2013年甲状腺癌发病趋势分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(12): 951-953.
- [16] 张 璐, 刘跃武. 雌激素与甲状腺癌的关系 [J]. 基础医学与临床, 2010, 30(7): 782-784.
- [17] STANLEY J A, ARULDHAS M M, CHANDRASEKARAN M, et al. Androgen receptor expression in human thyroid cancer tissues: a potential mechanism underlying the gender bias in the incidence of thyroid cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 130(1/2): 105-124.
- [18] 王 宁, 袁延楠, 郑荣寿, 等. 中国恶性肿瘤城乡发病差异分析 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(3): 168-173.
- [19] 刘玉琴, 张书全, 陈万青, 等. 中国2003—2007年甲状腺癌发病死亡现状及流行趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1044-1048.
- [20] 邢兰兰, 陈 松, 李亚明. 乳头状甲状腺癌术后复发的相关因素分析 [J]. 同位素, 2014, 27(1): 22-27.

(收稿日期: 2016-02-01 修回日期: 2016-03-20)