

癌症年龄别发病率的 Joinpoint 线性回归分析及其在癌症防控中的意义

王庆生¹, 陈万青², 郑荣寿², 王 宁³, 贺宇彤⁴, 孙喜斌⁵, 赫 捷²

(1.天津医科大学肿瘤医院预防医学中心,天津 300060;2.中国医学科学院肿瘤医院,全国肿瘤防治研究办公室,北京 100021;3.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所,北京市肿瘤防治研究办公室,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142;4.河北医科大学第四医院/河北省肿瘤医院,河北 石家庄 050011;5.河南省肿瘤医院,河南省肿瘤防治办公室,河南 郑州 450008)

摘 要: [目的] 应用 Joinpoint 线性回归分析恶性肿瘤年龄别发病率的内在趋势及变化规律。[方法] 根据全国肿瘤登记中心汇总的 72 个登记处上报的 2009 年肿瘤登记数据,应用 Joinpoint 线性回归分析中国主要恶性肿瘤的年龄别发病率的转折点和年龄别变化趋势。主要包括癌症合计和鼻咽癌、食管癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、膀胱癌、脑肿瘤、前列腺癌、女性乳腺癌、子宫颈癌、卵巢癌等。[结果] 不同部位的恶性肿瘤的年龄发病特点区别很大。全部恶性肿瘤的年龄别发病变化区段有 4 个,年龄别发病率在 0~37 岁期间为低发期,37~62 岁为升高期,62~77 岁为快速升高期,其后为下降期。性别的不同会影响癌症合计的发病年龄段划分和变化程度,男性的低发期为 0~42 岁,女性为 0~32 岁,其他各段与男女性合计的结果一致。男、女性间的年龄别发病率变化曲线有显著差异($P < 0.01$)。[结论] Joinpoint 线性回归是分析恶性肿瘤年龄别发病率的新方法,其分析结果对于肿瘤预防具有重要的意义,并能有效地确定高发年龄段,针对高危人群有重点地开展防治措施,提高肿瘤控制项目的经济效益。

关键词: 恶性肿瘤;年龄别发病率;Joinpoint 线性回归;肿瘤登记

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)03-0180-06

Joinpoint Linear Regression Analysis of Cancer Age-specific Incidence Rate and Its Significance for Cancer Control

WANG Qing-sheng¹, CHEN Wan-qing², ZHENG Rong-shou², et al.

(1. Medical Center for Cancer Prevention, Tianjin Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; 2. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, National Office for Cancer Prevention and Control, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the trend of cancer age-specific incidence rate by Joinpoint linear regression analysis. [Methods] Based on the cancer registration data from 72 cancer registries, the Joinpoint linear regression analysis was applied to analyze trend of the age-specific rates for 14 cancer sites, including cancers of nasopharynx, esophagus, stomach, colon, liver, pancreas, lung, kidney, bladder, brain, prostate, female breast, cervix, ovarian plus all sites. [Results] The number of joinpoints ranged from one to three and the slopes were different by cancer sites. The results of each site showed that different parts of the malignant tumor of the characteristics of the age difference was very big. For the cancer of all sites, there were 3 joinpoints and 4 segments, those were 0~37 years old, 37~62 years old, 62~77 years old and 77+ years old. Compared by gender, the low incidence segment ranged from 0~42 years old in male, 0~32 years old in female. The curve of age-specific incidence rate between male and female was significantly different ($P < 0.01$). [Conclusion] Joinpoint linear regression analysis is a new and important tool to analyze the cancer age-specific incidence rates. The results will aim the cancer prevention programs in means of improving the cost-benefit ratio.

Key words: malignant neoplasms; age-specific rate; Joinpoint linear regression; cancer registration

恶性肿瘤是当今对人们危害极大的一种疾病,估计在 2008 年全球有 1 279 万新发癌症病例,760 万人死亡^[1]。全国肿瘤登记中心是整合中国肿瘤登记网络,并定期发布中国肿瘤发病死亡数据的机构。

收稿日期:2012-12-30

通讯作者:陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

肿瘤登记的数据是我国肿瘤控制项目的基础,深入分析其数据是保证我国肿瘤防治规划科学性和可行性的重要环节。年龄因素是恶性肿瘤发病的重要危险因素,年龄别发病率和相应的曲线图是表达年龄与发病率关系的常用方法。但是,既有方法缺乏对于年龄与肿瘤发病水平之间关系的量化表达和科学解

读。Joinpoint 线性回归分析是用于研究趋势规律的一种统计工具^[2],在预防医学的研究中有许多应用,特别是分析肿瘤发病率时间趋势变化规律^[3~7]。Joinpoint 线性回归分析作为近 10 余年发展起来的一种新的统计方法,拓展新领域研究是十分必要的,因为新的方法往往会给人们带来新的结果和理念。因此,作者首次探索性应用 Joinpoint 线性回归来分析恶性肿瘤年龄别发病率的内在趋势及变化规律。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2012 年全国肿瘤登记中心共收集到全国 72 个登记处上报的 2009 年肿瘤登记数据,这些登记处分布在 31 个省(自治区、直辖市),其中地级以上城市 31 个,县和县级市 41 个。上报数据的登记处 2009 年覆盖人口 85 470 522 人(其中男性 43 231 554 人,女性 42 238 968 人),占同年全国人口总数的 6.40%。根据肿瘤部位分别计算中国主要恶性肿瘤的年龄别发病率。肿瘤部位包括癌症合计和鼻咽癌、食管癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、膀胱癌、脑肿瘤、前列腺癌、女性乳腺癌、子宫颈癌、卵巢癌等。

1.2 统计学处理

本研究使用的统计方法是 Joinpoint 线性回归,Permutation test 用于有意义的转折点 (Joinpoint) 的显著性检验^[2]。本研究使用的软件来源于 National Cancer Institute 和 Information Management Services, Inc. 软件版本:Joinpoint Regression Program, Version 4.0.1. January 2013。统计中使用的年龄是 0 岁,1~4 岁,5~9 岁,⋯,80~84 岁,85 岁以上共 19 个年龄组。模型中,年龄别发病率为因变量,年龄为自变量。转折点的计算基于 P 值 <0.05 。为了比较男、女性差异,使用该软件的对比选项分析了癌症合计的男、女性各自的数值是否一致和趋势是否存在平行关系。

2 结果

2.1 年龄发病特点

结果显示,不同部位的恶性肿瘤的年龄发病特点区别很大,分别有 1~3 个转折点,并把发病曲线

分为有统计学意义的 2~4 个区段。通过曲线图,可以清晰地看到恶性肿瘤的低发区段、上升区段、快速上升区段、平稳区段和下降区段。不同恶性肿瘤有其中 2~4 个不同类型的区段。

2.2 癌症合计及其男、女性差异

癌症合计的年龄别发病变化区段有 4 个,年龄别发病率在 0~37 岁期间为低发期,37~62 岁为升高期,62~77 岁为快速升高期,其后(77+岁)为下降期。性别的影响会影响癌症合计的发病年龄段划分和变化程度,男性的低发期为 0~42 岁,女性为 0~32 岁,其他各段与男女合计的结果一致。男、女性对比结果显示,两者的转折点不同,同时两者的曲线不是平行曲线($P<0.01$)(Table 1、Figure 1)。

Table 1 Joinpoint linear regression analysis on age-specific incidence rate for overall cancers in China, 2009

Sex	segment ⁺ 1 (slope)	segment 2 (slope)	segment 3 (slope)	segment 4 (slope)
Both	0~37(1.00)	37~62(24.67)	62~77(59.72)	77+(-9.06)
Male [*]	0~42(1.68)	42~62(36.54)	62~77(80.41)	77+ (7.62)
Female	0~32(0.67)	32~62(16.88)	62~77(40.14)	77+(-7.52)

⁺ Age interval

^{*} Trend analysis between male and female, $P<0.01$

2.3 具有 2 个区段的恶性肿瘤

肝癌、胰腺癌的年龄别发病变化区段有 2 个。肝癌和胰腺癌在出生后一直处于极低的发病水平,并分别持续到 32 岁和 52 岁。在此之后,可以看到肝癌和胰腺癌的发病急剧上升,并一直持续到老年(Table 2、Figure 2)。

2.4 具有 3 个区段的恶性肿瘤

鼻咽癌、食管癌、胃癌、肾癌、脑肿瘤、前列腺癌、女性乳腺癌的年龄别发病变化区段有 3 个。鼻咽癌出生后发病率缓慢上升至 27 岁后快速升高,62 岁以后下降。食管癌和胃癌的年龄别发病变化趋势极为相似,出生后发病缓慢升高,在 47~77 岁期间为一个持续的快速升高,其后发病率下降。肾癌、脑肿瘤、女性乳腺癌的年龄发病特点与上述一样,不同的是转折点,肾癌、脑肿瘤分别为 37 岁和 77 岁,女性乳腺癌分别为 32 岁和 52 岁,前列腺癌的发病率开始快速升高的起始年龄为 62 岁,并持续到 77 岁,之后升高速度减慢(Table 2、Figure 2)。

2.5 具有 4 个区段的恶性肿瘤

结肠癌、肺癌、膀胱癌、子宫颈癌、卵巢癌的年龄

别发病变化区段有 4 个。结肠癌、肺癌、膀胱癌的年龄别发病变化趋势极为相似,出生后发病处于极低的水平,在 42 岁时开始较快升高,在 62~72 岁期间为一个持续的快速升高期,其后发病率平稳并下降。子宫颈癌在青少年女性中发病很低并随年龄缓慢升高,在 27~47 岁期间快速升高,然后又较快地下降,在 67 岁后下降速度减慢。卵巢癌发病率在 37 岁前一直逐渐升高,之后快速升高直至 52 岁至顶峰并维持在高水平到 82 岁,其后下降 (Table 2、Figure 2)。

Table 2 Joinpoint linear regression analysis on age-specific incidence rate for common cancer sites in China, 2009

Site	Segment1 (slope)	Segment2 (slope)	Segment3 (slope)	Segment4 (slope)
Nasopharynx	0~27(0.03)	27~62(0.24)	62+(-0.12)	
Esophagus	0~47(0.18)	47~77(4.23)	77+(-2.38)	
Stomach	0~47(0.26)	47~77(6.83)	77+(-3.72)	
Colon	0~42(0.08)	42~62(1.45)	62~77(4.92)	77+(0.55)
Liver	0~32(-0.02)	32+(2.46)		
Pancreas	0~52(0.06)	52+(1.86)		
Lung	0~42(0.13)	42~62(5.89)	62~77(17.95)	77+(4.91)
Kidney	0~37(0.01)	37~77(0.45)	77+(-0.29)	
Bladder	0~42(0.03)	42~62(0.52)	62~77(2.70)	77+(0.83)
Brain & Central Nervous System	0~37(0.02)	37~77(0.57)	77+(-0.37)	
Prostate	0~62(0.08)	62~77(7.97)	77+(3.08)	
Breast	0~32(0.29)	32~52(4.80)	52+(-1.37)	
Cervix	0~27(0.07)	27~47(1.49)	47~67(-0.85)	67+(-0.15)
Ovary	0~37(0.11)	37~52(0.91)	52~77(0.01)	77+(-0.62)

3 讨 论

本研究使用的数据来源于全国肿瘤登记中心,该网络是国家支持遍布各省(直辖市和自治区),由许多肿瘤登记处组成的肿瘤监测系统。经过数十年的发展,其数据是可靠的。本研究使用的 2009 年数据涵括了诸多省份,也包括城市和农村地区。在初步分析中,作者观察对比了城乡的差别,也对比了男、女性差别,对于多数肿瘤来说,其对分析结果影响不大,其深入的研究也有待于今后完成。

Joinpoint 线性回归是发展较晚的一种趋势分析方法。从历史上来看,数学上进展往往导致多种学科在理论与实践上的进步。在既往的研究中,疾病发病率趋势分析的常用方法往往把一定期间的变化作为整体考虑,分析时根据需要做或不做数值变换后拟合各种模型。Joinpoint 线性回归分析在用于癌症发病率的趋势分析时要优于传统的方法,因为分析中通过模型拟合把趋势变化分成若干有统计学意义的趋势区段。此种基于数据处理的方式分段比人为分段要更加科学和合理。目前,疾病发病趋势中已经有了许多研究报告,并应用日益普及。该方法除了肿瘤研究^[3,6-8]外,也应用于非肿瘤疾病的趋势分析,如结核病^[9]。

年龄别发病率是一组依年龄变化并具有特定规律的率,其本质与依年份而变化的年发病率是一样

的。对于恶性肿瘤,年龄是影响发病的重要因素。与既往方法相比,应用 Joinpoint 线性回归分析年龄别发病率,可以科学地把年龄别发病率分成若干段,并分别量化转折点和计算斜率。本研究首次分析定义了恶性肿瘤的年龄发病特点:①包括发病率变化的年龄分段(平稳段、上升段、快速上升段、下降段的两个至四个年龄段);②年龄段的转折点,也可认为发病率变化的切点或转折点;③变化的斜率。在分析的 14 种肿瘤中,具有 2 个区段的恶性肿瘤有肝癌、胰腺癌;具有 3 个区段的恶性肿瘤有鼻咽癌、食管癌、胃癌、肾癌、脑肿瘤、前列腺癌、女性乳腺癌;具有 4 个区段的恶性肿瘤有结肠癌、肺癌、膀胱癌、子宫颈癌、卵巢癌。具有 4 个区段的恶性肿瘤还有癌症合计。该类研究目前尚未见报道。根据 20 种恶性肿瘤的分析结果,癌症合计男、女性之间的结果差异应该与男、女性的癌症谱不同有关。概括研究结果,不同恶性肿瘤年龄别发病率曲线变化的差异化与度量化表明,Joinpoint 线性回归方法对于年龄别发病率的内在意义的理解与分析提供了一个新的手段。

年龄别肿瘤发病的深入分析,对于肿瘤预防与控制具有重要的现实意义。其社会效益体现在加深了人们对恶性肿瘤发病规律的认识,更加明确了不同人生阶段会遇到哪些高发恶性肿瘤。该认识将有助于群体肿瘤健康教育与健康促进,有助于通过行为改变来预防肿瘤,通过早期发现来治愈肿瘤。从国家和地区政府主管部门来讲,可以有助于肿瘤一级

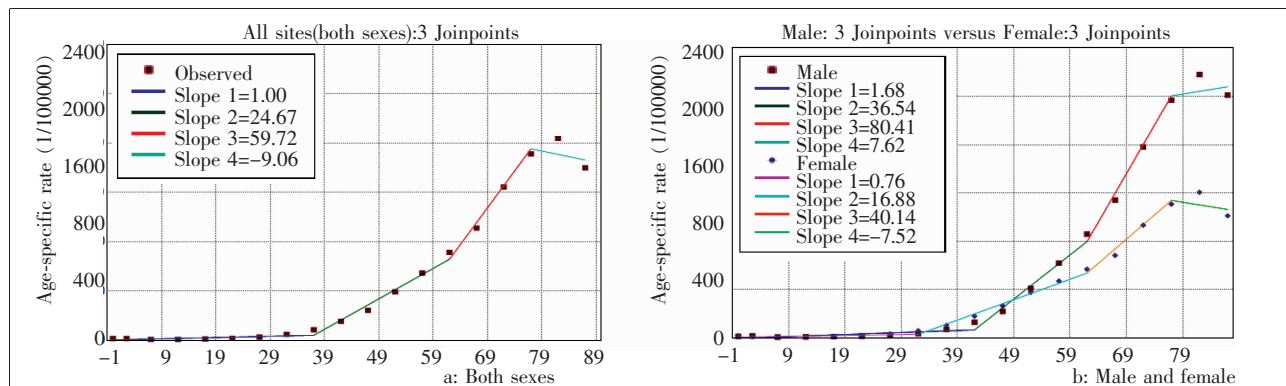


Figure 1 Joinpoint linear regression analysis on age-specific incidence rate for overall cancers in China, 2009

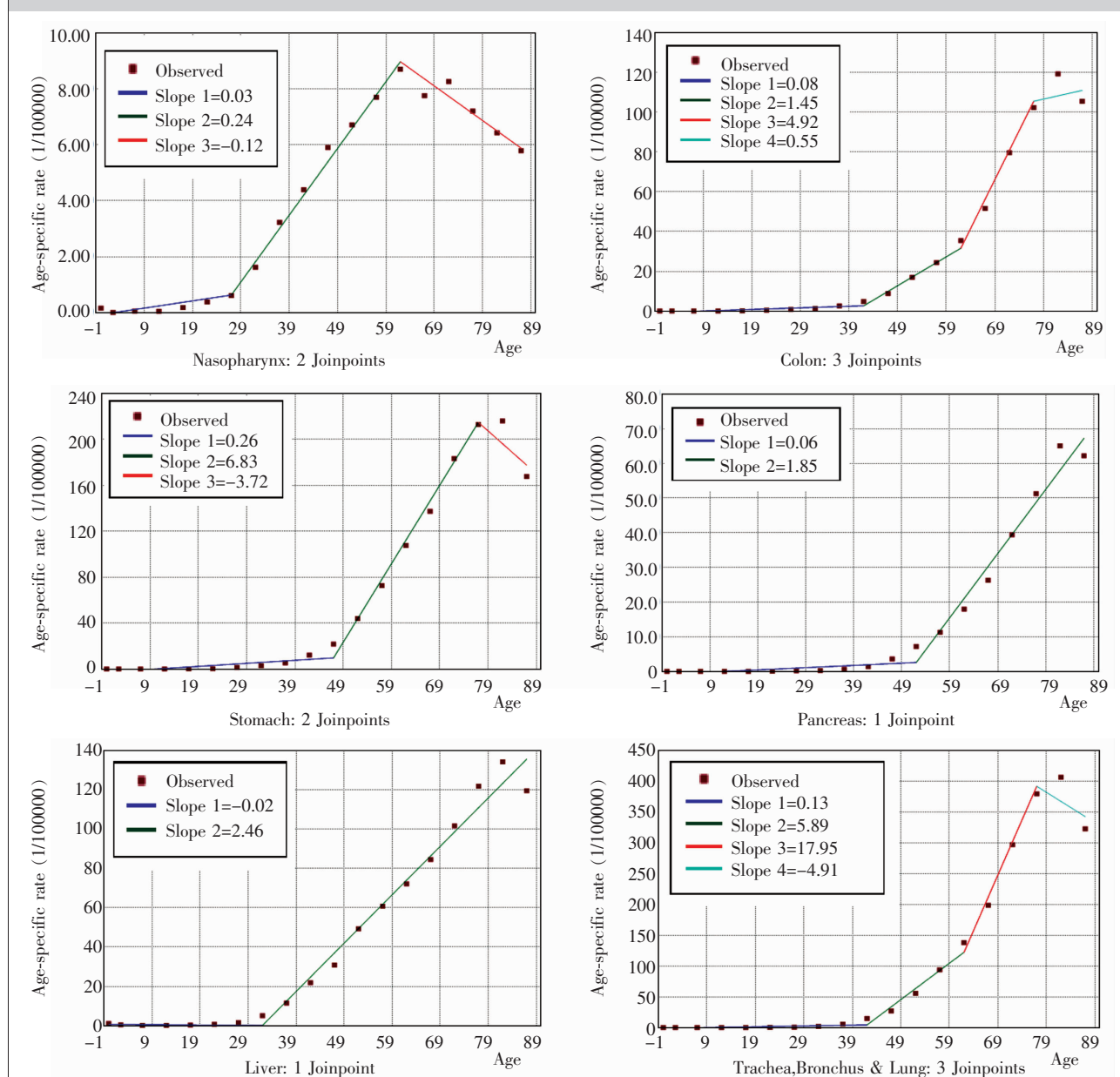


Figure 2 Joinpoint linear regression analysis on age-specific incidence rate for common cancer sites in China, 2009

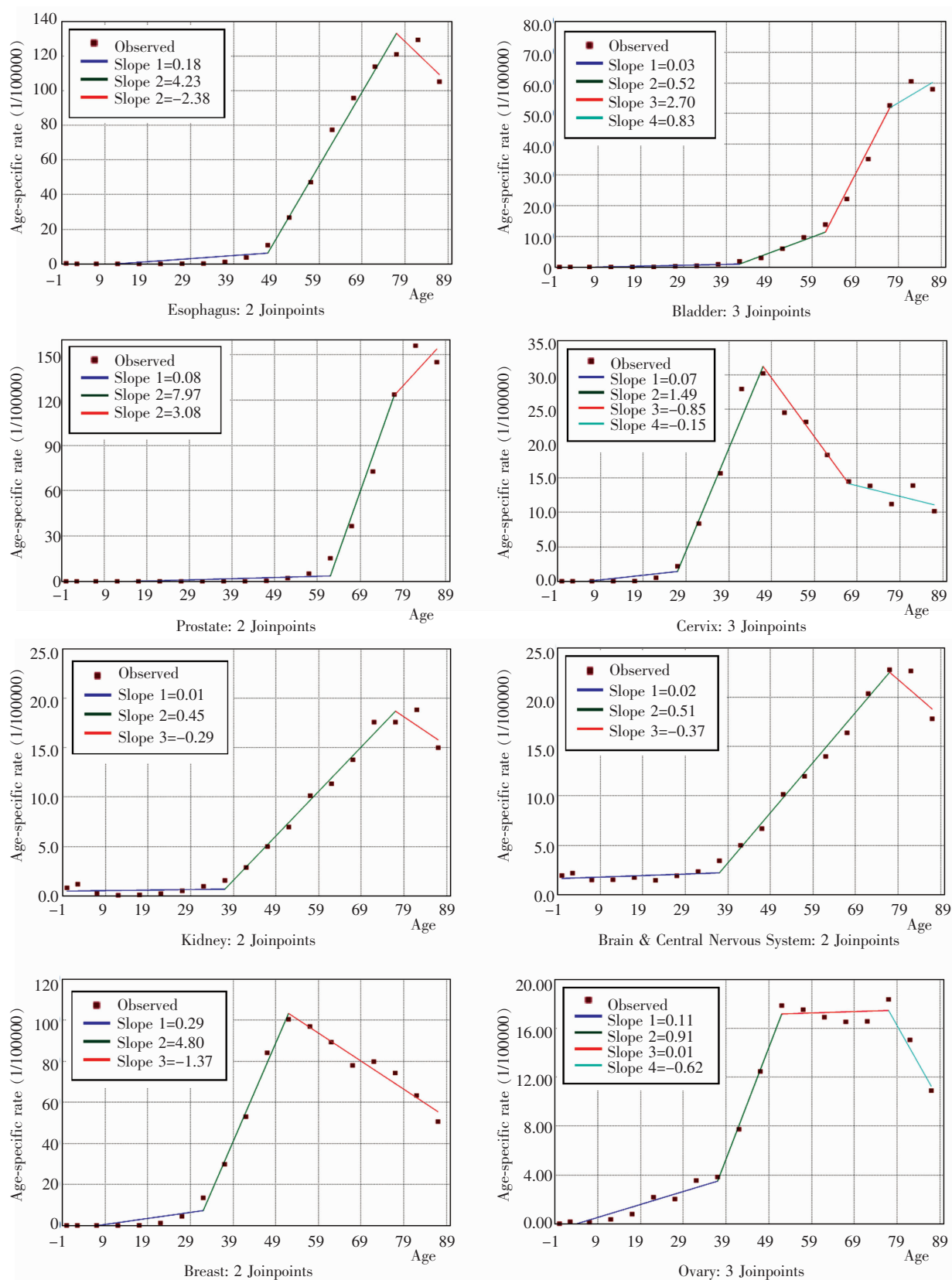


Figure 2 Jointpoint linear regression analysis on age-specific incidence rate for common cancer sites in China, 2009(continued)

预防有的放矢和肿瘤二级预防的重点人群设定。

年龄别肿瘤发病的深入分析同样会带来经济效益,根据其发病特点,对于干预人群的年龄段限定的方式,可以有针对性地对高危人群做有针对性的工作。例如肝癌的重点人群是35岁以上的人群。而对于二级预防工作,对不同的年龄段有针对性地筛查高发肿瘤,可以在群体预防方面用最少的投入,换回更大的回报。以结肠癌为例,如果应用结肠镜对20~40岁年龄段的人群普查,查出的新发病例极少,检出一个病例的成本极高,会比中老年年龄段人群高出数十倍。因此,借助于本文的Joinpoint线性回归的方法,可以合理地设定普查方案,极大地减少医疗资源的浪费。

年龄别肿瘤发病的深入分析对国家恶性肿瘤控制事业带来新的理念,为我国肿瘤控制提供重要基础数据,并不断完善我国肿瘤防治规划和肿瘤控制实践。当然,任何研究都有其局限性,由于本研究首次应用新的统计方法来分析年龄别发病率,其更广阔的应用范围,更深入的分析与解读还有待今后的工作。

(致谢:中国肿瘤登记数据是全国许多肿瘤登记处多年辛勤工作的积累,是与国家和地方政府的支持和从事肿瘤登记工作的所有专业技术人员的努力分不开的。作者感谢所有从事此事业的同仁!)

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates [J]. Stat Med, 2000, 19(3): 335-351.
- [3] Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008 [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(3): 411-416.
- [4] Clegg LX, Feuer EJ, Midthune DN, et al. Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends [J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(20): 1537-1545.
- [5] Zhang SW, Ma JH, Li M, et al. Incidence trends of bladder cancer in cities and counties in China [J]. Chinese Journal of Urology, 2009, 30(10): 673-676. [张思维, 马建辉, 李鸣, 等. 中国部分市县膀胱癌发病趋势比较研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(10): 673-676.]
- [6] Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Trend analysis and prediction of cancer incidence in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(7): 581-586. [陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国恶性肿瘤发病趋势分析和预测 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 581-586.]
- [7] Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Trend analysis and projection of cancer incidence in China between 1989 and 2008 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34 (7): 517-524. [陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989-2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34 (7): 517-524.]
- [8] Niclis C, Pou SA, Bengió RH, et al. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006: an age-period-cohort and joinpoint analysis [J]. Cad Saude Publica, 2011, 27(1): 123-130.
- [9] López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. COPD mortality rates in Andalusia, Spain, 1975-2010: a joinpoint regression analysis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(1): 131-136.