

食管癌发病风险评估模型的研究进展

李 贺, 陈万青

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: 该研究通过 Pubmed、Embase、CNKI、万方数据平台进行文献查阅, 总结国内外食管癌发病风险评估模型的研究进展。结果发现, 国内外食管癌发病风险预测模型的类型差异较大, 西方人群以食管腺癌为主, 而亚洲地区人群以食管鳞癌为主。此外, 现有食管癌预测模型的构建多基于病例对照研究设计, 预测变量以非遗传性危险因素居多。模型验证方式多采用内部验证, 模型的外推性有待在外部人群进行验证。该文从食管癌发病风险预测模型建立、验证及应用方面进行综述, 以期人群食管癌防控策略的制定提供依据。

关键词: 食管癌; 发病; 风险预测; 模型

中图分类号: R730; R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2019)12-0883-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.12.A001

Progress in Research of High Risk Assessment Models for Esophageal Cancer

LI He, CHEN Wan-qing

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: The latest research progress of esophageal cancer prediction models were searched from databases Pubmed, Embase, CNKI and Wanfang. There were some differences in types of risk prediction models for esophageal cancer between Western population and Asian population, in which the esophageal adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma were dominant, respectively. Most of the existing prediction models were developed based on case-control studies and non-genetic predictors. The effectiveness of the models were mainly tested by internal validation, and need to be verified among external population. This article reviews the latest research progress of prediction models for esophageal cancer in terms of modeling approach as well as validation and application, to provide evidence for the prevention and control strategies of esophageal cancer.

Key words: esophageal cancer; incidence; risk prediction; models

食管癌是威胁我国居民健康的常见恶性肿瘤之一。据估计, 2018 年全球食管癌新发病例约 57.2 万, 死亡病例约 50.9 万, 其中一半以上的食管癌疾病负担分布在中国^[1]。食管癌预后与临床进展密切相关, 我国食管癌患者总体 5 年生存率不足 30%, 但对于无症状的早期食管癌患者, 其 5 年生存率高达 90% 以上^[2-3]。根据我国食管癌高发发现场的防治工作经验, 人群食管癌防治工作的关键在于早期发现、早期

诊断和早期治疗, 而筛查是实现食管癌“三早”的前提和基础^[4-5]。21 世纪以来, 我国政府高度重视癌症筛查与早诊早治工作, 相继设立了三项国家重大公共卫生专项“农村癌症早诊早治项目”“淮河流域癌症早诊早治项目”和“城市癌症早诊早治项目”(均包含食管癌筛查和早诊早治项目)^[6]。由于筛查项目覆盖一般人群, 阳性病例(食管癌及癌前病变)检出率相对较低^[7], 亟需构建适用于中国人群的食管癌发病风险预测模型, 用于识别、筛选食管癌高危人群, 为我国人群为基础的食管癌筛查项目提供可行的初筛技术方案。本文通过 Pubmed、Embase、CNKI、万方

收稿日期: 2019-08-02; 修回日期: 2019-09-02

基金项目: 科技部国家重点研发计划(2018YFC131100); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-2-004)

通信作者: 陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

等数据平台进行文献查阅,从食管癌发病风险预测模型建立、验证及应用方面开展综述研究,以期为人群食管癌防控策略的制定提供依据。

1 食管癌发病风险预测模型的建立

疾病风险评估模型是当前广泛应用的疾病高危人群评估工具^[8]。国内外学者已建立多种食管癌发病风险预测模型,模型的建立多基于社区/人群为基础的纵向队列研究,建模方法以 Logistic 回归分析和 Cox 比例风险模型为主^[9-12]。此外,近年来也有研究者采用人工神经网络模型、决策树模型尝试构建食管癌发病风险预测模型^[13]。一项完整的预测模型建立包括建模及验证两部分内容,后者主要用于模型的选择和评估。模型的验证分为内部验证和外部验证两种,常见的内部验证方法包括 K-折交叉验证(K=10 最为常见)、留一法交叉验证等^[8]。

1.1 Logistic 回归模型

Logistic 回归模型适用于横断面研究以及前瞻性队列研究设计,该模型中的因变量为研究者关注事件发生和不发生概率之比的自然对数,模型对自变量类型不做限定,但要求各变量相互独立。Logistic 回归模型预测方程如下:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i)}}$$

其中, X_i 表示多因素模型中第*i*个预测变量的具体值, β_i 表示第*i*个预测变量的回归系数。

Logistic 回归模型的拓展:近年来,有研究者采用横断面研究设计,基于 Logistic 回归分析构建了个体 5 年绝对发病风险模型。该模型的构建主要包括以下 3 步:①利用多元 Logistic 回归模型计算建模人群食管癌相对发病风险;②再利用人群食管发病率(分性别、年龄别)计算建个体基线发病风险;③结合建模人群食管癌相对发病风险、个体基线食管癌发病风险以及人群除食管癌以外的恶性肿瘤死因别竞争风险,评估个体食管癌 5 年绝对发病风险。公式如下:

$$P(a, k, r) = \frac{b_{lk} r}{b_{lk} r + b_{2k}} (1 - e^{-5(b_{lk} r + b_{2k} r)})$$

其中, a 代表年龄, k 代表性别, r 表示个体的相对风险, b_{lk} 表示建模人群食管癌基线发病风险, b_{2k}

表示人群(分性别)除食管癌以外的恶性肿瘤死因别竞争风险。

1.2 Cox 回归模型

Cox 回归模型是一种被广泛应用的疾病风险评估方法,适用于前瞻性队列研究设计,该模型使用的前提为各变量满足比例风险假定。该模型对自变量的类型同样不做限定,要求相互独立;因变量为分类变量与时间变量。由于 Cox 回归预测模型可以有效利用结局变量所经历的时间信息,可以分析删失数据,因此对于同一前瞻性数据资料,该模型的预测性较 Logistic 回归模型高^[14-15]。但由于采用该方法构建疾病风险预测模型时,需要对每个研究对象从研究始点到研究终点连续观测,以确定每一个研究对象的结局,且追踪随访时间不宜过短(通常为 5~10 年),因此研究成本较高,较为费时费力。Cox 回归预测模型方程如下:

$$P = 1 - S_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i)$$

其中, X_i 表示多因素模型中第*i*个预测变量的具体值, β_i 表示第*i*个预测变量的回归系数, $\bar{X}_i$ 表示建模人群中第*i*个预测变量的平均值, $S_0(t)$ 表示*t*时点队列人群的生存率。

1.3 神经网络模型

除了上述经典模型外,也有研究者采用人工神经网络(artificial neural network, ANN)等构建了食管癌发病风险预测模型^[13]。ANN 是一种基于模拟人的大脑和神经系统的数学模型,其为非线性模拟系统,因此能拟合任意非线性关系,且能较好地处理缺失变量信息,具有较强的自适应、自组织及容错能力等特点^[16-17]。前馈式神经网络、回复式神经网络和层级时序记忆神经网络是目前应用较为成功的 3 种 ANN 预测方法^[17]。目前,ANN 在疾病发病风险预测模型方面仍处于起步阶段,在权重系数的假设检验、计算权重系数的可信区间及含隐含层时权重系数的医学解释等方面均存在一些亟待攻克的关键问题^[18-19]。

2 模型拟合效果的评价

模型拟合度是指模型预测结果与实际观察发生情况之间的符合程度,两者越一致,模型的拟合效果越好^[20]。模型拟合效果的评价主要包括区分度(discrimination)和校准度(calibration)两个方面衡量^[20]。

Table 1 Logistic prediction models for esophageal cancer in European, Australian and Asian regions

Models	Country	Outcome	Follow-up	Study designs(n/cases)	Predictive variables	AUC(95%CI)	Calibration	Validation
Dong model ^[22]	UK	BE and EAC	-	Case-control (controls: 2177; BE: 3288; EAC: 2511)	Age, gender, smoking, BMI, use NSAIDs, symptoms of GERD and polygenic risk score based on 23 genetic variants	BE: 0.80(0.78~0.82); EAC: 0.75(0.73~0.78)	H-L test: BE: P=0.55;	Internal
Kunzmann model ^[23]	UK	EAC	Median follow-up time: 4.8 years	Cohort study (355034/220)	Age, gender, smoking, BMI, and history of esophageal conditions or treatments	0.80(0.77~0.82)	H-L test: P=0.58	Internal
Etemadi model ^[24]	Iran	ESCC and SD	-	Case-control (571/300)	Age, ethnicity, tobacco smoking, opium use, education, marital status, oral health, family history, tea temperature, and water source	ESCC: 0.77(0.74~0.80); SD: 0.71(0.64~0.79)	H-L test: P<0.001	Internal
Sudo Model ^[25]	Japan	ESCC	-	Case-control (283/283)	Six miRNAs (miR-8073, miR-6820-5p, miR-6794-5p, miR-3196, miR-744-5p and miR-6799-5p).	1.00(1.00~1.00)	-	Internal
Yokoyama model ^[26]	Japan	ESCC	-	Case-control (634/234)	ALDH2 genotype, alcohol drinking, smoking and daily intake of vegetables and fruit	0.86	-	Internal
Chang model ^[27]	China	ESCC	-	Case-control (10664/10123)	One genetic factor based on 25 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and four non-genetic factors (gender, age, smoking and drinking)	0.71(0.70~0.72)	AIC= 25603.58	Internal
Liu model ^[28]	China	SD and ESCC	-	Case-control (≤60 years: 10020/35; >60 years: 4941/77)	≤60 years: age, use of coal or wood as a main source of cooking fuel, BMI, unexplained epigastric pain, and speed of ingestion for meals >60 years: cigarette smoking, BMI, pesticide exposure, frequency of irregular eating, as well as intake of high temperature foods, speed of ingestion for meals, and ingestion of leftover food in summer months	≤60 years: 0.80(0.74~0.85); >60 years: 0.68(0.62~0.74)	-	Internal

Notes: BE: Barrett's esophagus; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; EAC: esophageal adenocarcinoma; SD: severe dysplasia; AIC: Akaike's information criterion

区分度是指模型区分“患者”(指研究中的阳性个体)和“非患者”(指研究中的阴性个体)的能力,可通过受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC),或称 C 统计量进行检验,一般认为, AUC<0.6 为低区分度; AUC 介于 0.6~0.75 为中区分度; AUC>0.75 为高分度^[21]。校准度是指训练集人群平均预测概率与实际发病概率的一致性,通常采用 Hosmer-Lemeshow 卡方 (H-L χ^2) 检验、赤池信息准则 (Akaike information criterion, AIC) 等进行评价。一般认为, H-L 检验中 $P \geq 0.05$, 认为模型的预测概率与实际发生率间无明显统计学差异, 模型拟合效果较好; AIC 通常在筛选模型纳入的最佳变量时使用, 对同一组数据, AIC 越小, 模型的拟合效果越好^[20]。

3 食管癌发病风险预测模型的发展

3.1 Logistic 模型

表 1 (Table 1) 汇总了目前国内、外基于 Logistic 模型所构建的主要的食管癌发病风险预测模型。欧洲及澳洲地区食管癌发病风险预测模型以食管腺癌为主, 研究设计集中于病例对照研究和队列研究, 模型中纳入的危险因素分为非遗传性常见危险因素、非遗传性与遗传性危险因素联合两种。针对亚洲地区人群, 食管癌发病风险预测模型以食管鳞癌(或食管重度不典型增生)为结局, 研究设计均采用病例对照研究, 模型中纳入的危险因素分为非遗传性常见危险因素、遗传性因素、非遗传性与遗传性危险因素联合 3 种。国内外食管癌发病风险预测模

型的验证方式以内部验证为主,模型的外推性有待进一步开展外部人群验证。

3.1.1 欧洲及澳洲地区

①Dong 模型

Dong 等^[22]基于病例对照研究设计(对照组2177人;Barrett's 食管癌:3288人;食管腺癌:2511人),通过全基因组关联分析,发现了23个与Barrett's 食管和食管腺癌发病显著相关的遗传变体(genetic variants)。进一步,研究者采用加权遗传评分方法计算由这23个遗传变体组成的遗传因素风险得分(polygenic risk score, PRS),并联合年龄、性别、吸烟状态、BMI、非甾体类抗炎药使用史5个非遗传性预测变量,分别构建了Barrett's 食管癌和食管腺癌发病风险预测模型。其中,Barrett's 食管癌的AUC为0.799 (95%CI:0.782~0.816),食管腺癌的AUC为0.754(95%CI:0.729~0.778)。

②Kunzmann 模型

Kunzmann 等^[23]基于UK Biobank前瞻性队列,纳入355 034名50岁及以上研究对象,平均随访4.8年,构建了包含年龄、性别、吸烟状态、BMI、食管相关疾病史或相关治疗史5个非遗传性预测变量在内的食管腺癌风险评分模型。该模型总体评分范围为0~15分,研究者以约登指数最高的风险评分(8分)将人群分层。研究发现高危人群(风险评分为8分以上)和低危人群(8分以下)5年内食管腺癌累计发病风险分别为0.16%和0.02%,且高危人群食管腺癌发病风险是低危人群的8.17倍。此外,若对该模型评估出来的高危人群(29.5%)进行内镜筛查可以发现约77.38%的食管腺癌病例。该模型的AUC可达0.80(95%CI:0.77~0.82)。

Kunzmann 模型具有较好的预测效能,除识别食管腺癌危险因素外,还为筛选食管腺癌高危人群和评估个体发病风险提供了可行技术方案。但是该模型主要适用于50岁及以上英国人群,能否外推应用于其他人群有待进一步验证。

3.1.2 亚洲地区(除外中国地区)

①Etemadi 模型

Etemadi 等^[24]基于2003至2007年间构建的戈勒斯坦地区病例对照研究(Golestan Case-Control Study),分别构建了食管鳞癌和食管重度不典型增生发病风险预测模型。食管鳞癌与重度不典型增生

预测模型均纳入10个非遗传性预测变量(年龄、种族、吸烟、鸦片使用史、教育程度、婚姻状况、口腔健康、家族史、茶温、水源),其中食管鳞癌模型的AUC为0.77 (95%CI:0.74~0.80),但模型的拟合效果欠佳(H-L 检验 $P<0.01$);此外,当模型再引入“近年出现体重减轻”变量时,AUC可达0.87 (95%CI:0.85~0.89),灵敏度和特异度分别为80.60%和82.40%。重度不典型增生模型的AUC为0.71 (95%CI:0.64~0.79),且当引入“近年出现体重减轻”变量后,该模型的预测效能几乎不变。Etemadi 模型食管鳞癌与重度不典型增生预测效能较好,且病例对照来源于社区人群,增强了人群代表性,但是该模型的拟合效果较差,应进一步探索干扰影响模型拟合效果的因素,进一步优化模型的拟合效能。

②Sudo 模型

Sudo 等^[25]采用病例对照研究设计,以566名食管鳞癌患者和4965名非癌症患者为研究对象(来源于日本国家癌症中心生物标本库和一项健康体检项目),并采用1:1随机分组方法,将566名食管鳞癌患者分成训练集和验证集(训练集:病例 vs 对照,283:283;验证集:病例 vs 对照,283:4682)。通过检测血清标本miRNAs表达水平,研究者找到了6个与日本人群食管鳞癌发病显著相关的miRNAs(miR-8073、miR-6820-5p、miR-6794-5p、miR-3196、miR-744-5p和miR-6799-5p),并以这6个miRNAs为预测变量构建了食管鳞癌发病风险预测模型。

Sudo 模型具有极高的预测效能,该模型在验证集中预测食管鳞癌发生的AUC高达1.00(灵敏度、特异度分别为100%和98%),但由于建模样本主要由医院来源的病例和对照样本组成,该模型的预测效能有待在日本人群乃至其他种族人群中进一步验证。

③Yokoyama 模型

Yokoyama 等^[26]基于病例对照研究,纳入来自日本3家三甲级医院868名男性(病例 vs 对照,234:634),以aldehyde dehydrogenase-2(ALDH2)基因表达状态和4个非遗传性预测因素(饮酒状态、吸烟状态、蔬菜摄入量、水果摄入量)构建了食管鳞癌发病风险预测模型,该模型个体风险评分范围为:-26.46~10.61。研究者进一步与日本现行内镜筛查推荐方案进行比较,发现如果对模型评估的前10%

高危人群开展内镜筛查,阳性预测值可提高约1.7%。

Yokoyama 模型具有较高的预测效能 (AUC=0.86),并为人群食管癌内镜筛查提供了高危风险评估技术方案。但由于该模型的构建基于医院来源的食管鳞癌男性病例,使得模型的人群代表性受到限制。

3.1.3 亚洲地区(中国)

①Chang 模型

Chang 等^[27]采用对照研究设计,基于中国 5 个省份(直辖市)(北京市、江苏省、广东省、河南省和河北省)5 家医院 10 123 名食管鳞癌患者与 10 664 名正常对照(按性别、年龄匹配),建立了包含遗传因素和非遗传因素的食管鳞癌发病风险预测模型。研究者通过全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS),找出了 25 个食管癌易感的单基因多态性位点 (rs10484761、rs10052657、rs2014300、rs2274223、rs2847281、rs2239612、rs17761864、rs6503659、rs4785204、rs7206735、rs2239815、rs1033667、rs4822983、rs1893883、rs1229977、rs17033、rs1789903、rs11066015、rs2074356、rs3805322、rs1042026、rs1614972、rs17028973、rs9288520、rs17450420)。研究者采用加权遗传风险评分方法计算遗传因素风险得分,并联合 4 个非遗传变量(性别、年龄、吸烟、饮酒)构建了食管鳞癌发病风险预测模型,该模型的 AUC 为 0.71 (95%CI:0.70~0.72)。

Chang 模型的构建基于多中心、大样本数据,并考虑了食管鳞癌潜在的遗传因素与非遗传因素,但该模型纳入的变量有限,模型的预测效能有待提高,且建模人群来源于医院人群,因此能否应用于人群食管癌筛查有待开展外部验证研究。

②Liu 模型

Liu 等^[28]基于一项食管癌筛查随机对照试验研究 (Endoscopic Screening for Esophageal Cancer in China (ESECC) randomized controlled trial),以筛查组 15 073 名 45~69 岁入组人群为训练集,分别建立了 60 岁及以下、60 岁以上食管重度不典型增生及以食管鳞癌发病风险预测模型,并采用留一交叉验证法对模型进行内部验证。在该研究中,60 岁及以下食管重度不典型增生及以上模型纳入了年龄、煤或木头作为烹调燃料源、BMI、不明原因的上腹部疼

痛、饮食速度 5 个非遗传性预测变量;60 岁以上模型纳入的变量包括年龄、食管鳞癌家族史、吸烟、BMI、杀虫剂暴露史、饮食习惯规律性、烫热饮食习惯、进食速度、霉变食物暴露史在内的 9 个非遗传性预测变量。研究者随后进一步评估了使用该模型在食管癌高发区一般人群中选择进一步参加食管镜检查的人群,结果表明,该模型在保证阳性病例检出灵敏度达 100%的前提下,可以分别减少 60 岁及以下人群、60 岁及以上人群 27%和 9%的内镜检查,更为经济有效。60 岁及以下和 60 岁以上人群模型的 AUC 分别为 0.80(95%CI:0.74~0.85)和 0.68(95%CI:0.62~0.74)。

Liu 模型的预测价值较好 (尤其是 60 岁及以下模型),且该模型的结局事件为重度不典型增生及以上病例(人群食管癌筛查中的阳性病例),建模人群来源于一般人群,使得模型的实际应用价值和人群代表性更具优势。但该模型仅适用于河南安阳 45~69 岁人群,模型能否应用于其他年龄、其他地区进行高危人群识别亟待外部验证。

3.2 基于 Logistic 回归分析的食管癌 5 年绝对发病风险预测模型

表 2(Table 2)汇总了目前基于 Logistic 回归分析方法所构建的食管癌 5 年绝对发病风险预测模型。3 个模型的构建均基于西方人群,以食管腺癌为主,模型纳入的变量为非遗传性常见危险因素。模型的验证方式均为内部验证,因此,模型的外推性有待进一步验证。

Wang 等^[29]和 Xie 等^[30]基于 1994 至 1997 年间构建的瑞典人群为基础的病例对照研究,分别构建了食管鳞癌和食管腺癌 5 年绝对发病风险预测模型。其中,食管鳞癌模型纳入了 8 个非遗传性预测变量(年龄、性别、吸烟状态、酗酒状态、教育程度、与伴侣生活的时间以及童年时期居住地),模型的 AUC 为 0.81 (95%CI:0.77~0.84);食管腺癌 5 年绝对发病风险预测模型纳入了 6 个非遗传性预测变量(胃食管反流症状/使用抗反流药物、BMI、吸烟、与伴侣生活的时间、食管炎史/食管炎手术史、膈疝/重度反流/胃或十二指肠溃疡史),模型的 AUC 为 0.84 (95%CI:0.81~0.87)。

采用同样的建模策略,Thrift 等^[31]基于病例对照研究设计,纳入 1944 名澳大利亚成人,构建了包括

Table 2 Five-year absolute risk prediction models for esophageal cancer

Models	Country	Outcome	Study design (controls/cases)	Method	Predictive variables	AUC(95%CI)	Calibration	Validation
Wang model ^[29]	Sweden	ESCC	Case-control (controls:820; cases:167)	Logistic	Age,gender,tobacco smoking,alcohol overconsumption,education,duration of living with a partner,and place of residence during childhood	0.81(0.77~0.84)	-	Internal
Xie model ^[30]	Sweden	EAC	Case-control (controls:820; cases:189)	Logistic	Symptoms of GERD/use of anti-reflux medication,BMI,tobacco smoking,duration of living with a partner,disease history of esophagitis/diaphragmatic hernia,surgery history for esophagitis,diaphragmatic hernia or severe reflux or gastric or duodenal ulcer	0.84(0.81~0.87)	-	Internal
Thrift model ^[31]	Australia	EAC	Case-control (1580/364)	Logistic	Highest level of education,BMI,smoking status,frequency of GERD symptoms and/or acid-suppressant medications use,frequency of NSAIDs use	0.75(0.66~0.84)	-	Internal

Notes: ESCC; esophageal squamous cell carcinoma; EAC; esophageal adenocarcinoma; GERD; gastroesophageal reflux disease; NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

最高教育程度、BMI、吸烟状况、胃食管反流症状、使用酸抑制药物的频率、非甾体类抗炎药物的使用频率 6 个非遗传性预测变量在内的食管腺癌预测模型,用于评估个体 5 年食管腺癌绝对发病风险。该模型的 AUC 为 0.75 (95%CI:0.66~0.84)。

3.3 Cox 竞争风险模型

目前,仅有一项研究采用 Cox 竞争风险模型构建食管腺癌发病风险预测模型^[32]。该研究基于 HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study) 研究队列,以基线 (1995 至 1997 年) 62 576 名挪威自愿者为研究对象,前瞻性随访至 2015 年 12 月 31 日,以性别、年龄、胃食管反流症状、BMI、吸烟状态 5 个非遗传性预测变量构建了食管腺癌风险预测模型,用于预测个体 10 年及 15 年食管腺癌发病风险。随后,Xie 等^[32]通过洛伦茨曲线 (Lorenz curve) 评估食管腺癌患者在不同比例高危人群中的占比,进而为食管癌筛查项目高危人群的选择提供参考。结果显示,如果对模型评估出前 10% 高危人群开展筛查,可发现 61% 的食管腺癌病例。该评估方案与美国医师学会临床指导委员会内镜筛查现行推荐方案 (具有胃食管反流症状或其他危险因素的 50 岁以上男性) 相比,可减少 18% 的内镜检查,更为经济有效。

Xie 模型具有较好的食管腺癌预测效能,其 10 年、15 年食管腺癌发病风险预测模型的 AUC 分别为 0.81(95%CI:0.70~0.91) 和 0.88(95%CI:0.83~0.93)。此外,该模型在外部人群 (瑞士病例对照

研究人群) 中也有较高的预测效能 (15 年食管腺癌发病风险预测模型 AUC=0.89,95% CI:0.84~0.94)。

3.4 人工神经网络模型

徐继承等^[13]构建并比较了人工神经网络模型与 Logistic 回归模型、C5.0 决策树模型在预测食管癌发病中的准确性,结果表明人工神经网络模型的预测结果略优于 C5.0 决策树模型和 Logistic 回归模型 (AUC 分别为 0.997、0.992 和 0.991)。

4 小结与展望

食管癌发病风险预测模型可用于识别食管癌潜在的危险因素、评估个体发病风险和筛选高危人群,为临床与公共卫生实践工作提供了人群食管癌风险分层管理的可行技术/工具。目前已建立的食管癌发病预测模型具有以下特点:①国内外食管癌发病风险预测模型的类型差异较大,西方人群以食管腺癌为主,而亚洲地区人群以食管鳞癌为主;②研究设计方面以病例对照居多,队列研究设计较少;③训练集样本多以医院为来源,极少数模型依托于大型社区人群;④预测变量的选择:以非遗传性危险因素为主,遗传性预测变量较少;⑤目前,所有的研究均对模型的区分度进行评价,但个别研究缺乏对模型拟合的校准度评价;⑥在模型的验证方面,以内部验证居多,外部验证极少。

为了切实服务于我国以人群为基础的食管癌筛查项目,为其提供具有实际应用价值的初

筛技术/工具,笔者认为在未来构建适用于中国人群食管癌发病风险预测模型时更应在以下方面加以重视:①建模人群的代表性:目前基于中国人群所构建的模型基于医院为基础或单中心人群为基础的病例对照研究,在人群代表性方面受到限制,因此难以服务于我国现行的食管癌筛查与早诊早治项目。在未来,应充分利用我国已构建/正在构建多中心、大样本人群队列资源,构建具有人群代表性的食管癌发病风险预测模型,为我国食管癌二级预防防控策略的制定提供坚实的科学依据。②预测变量的选择:如果单纯从模型的效能角度来看,模型中纳入的食管癌发病相关变量越多,模型的预测性能及其有效性就越好,但在人群实际应用中,模型中纳入变量越少,尤其是创伤性检测指标越少,推广使用价值越大^[33],因此研究者在构建模型时,应充分考虑和权衡模型的理论与实际应用价值,合理选择纳入模型的预测变量;③建模方法的选择:近年来,深度学习等技术的迅猛发展为医学领域提供了多种统计建模方法和研究前景。在此,我们需要提醒研究者应以实践中模型/工具的可操作性选择合理的建模方法,切勿过度追求算法的精准而忽视了模型的实际应用价值;④重视模型的外部验证:目前国内外构建了多个食管癌发病风险预测模型,极少数模型在外部人群中进行有效性评价与验证。在未来的研究中,相关研究者应高度重视模型的外部验证研究,为可用于人群推广的评估模型提供科学依据。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [3] Wang GQ, Hao CQ, Wei WQ. Long-term survival rate of precancerous lesions and early esophageal cancers after endoscopic mucosal resection [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2008, 25(11): 584-586. [王国清, 郝长青, 魏文强. 内镜下黏膜切除术治疗早期食管癌和癌前病变长期生存率观察 [J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(11): 584-586.]
- [4] Yang X, Xu WG. Suggestion based on further development for the program of high incidence of esophageal cancer[J]. Medical Information, 2015, (35): 280. [杨鑫, 徐卫国. 食管癌高发现场工作的发展与建议[J]. 医学信息, 2015, (35): 280.]
- [5] Chinese Society of Digestive Endoscopy, Oncology Endoscopy Committee of Chinese Anti-cancer Association. Expert consensus on early esophageal cancer screening and endoscopic diagnosis and treatment in China [J]. Chinese Journal of Gastroenterology (2014, Beijing), 2015, 4: 220-240. [中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年, 北京) [J]. 胃肠病学, 2015, 4: 220-240.]
- [6] Dai M, Shi JF, Li N. Study design and expected goals for Cancer Screening Program in Urban China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2013, 47 (2): 179-182. [代敏, 石菊芳, 李霓. 中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(2): 179-182.]
- [7] Zou XN. Epidemic trend, screening, and early detection and treatment of cancer in Chinese population [J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(1): 50-59.
- [8] Vickers AJ. Prediction models in cancer care[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(5): 315-326.
- [9] Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, et al. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II [J]. Int J Cancer, 2016, 138(2): 320-331.
- [10] Lee TY, Wang CB, Chen TT, et al. A tool to predict risk for gastric cancer in patients with peptic ulcer disease on the basis of a nationwide cohort [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2): 287-293.
- [11] Eom BW, Joo J, Kim S, et al. Prediction model for gastric cancer incidence in Korean population [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132613.
- [12] In H, Langdon-Embry M, Gordon L, et al. Can a gastric cancer risk survey identify high-risk patients for endoscopic screening? A pilot study[J]. J Surg Res, 2018, 227: 246-256.
- [13] Xu JC, Li L, Liu GH, et al. THE Comparative of building forecasting model of esophageal cancer by using artificial neural network [J]. Modern Preventive Medicine, 2011, 38 (17): 3408-3410. [徐继承, 李磊, 刘桂红, 等. 人工神经网络建立食管癌发病预测模型比较研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(17): 3408-3410.]
- [14] Yan H, Xu YY. Medical statistics [M]. Beijing: People's

- Medical Publishing House, 2015. [颜虹, 徐勇勇. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.]
- [15] Jiang JM. Applied medical multivariate statistics[M]. Beijing: Science Press, 2014. [姜晶梅. 医学实用多元统计学[M]. 北京: 科学出版社, 2014.]
- [16] Wu Y, Chen DF, Tang XB, et al. Summarizing of neural network [J]. Science & Technology Progress and Policy, 2002, 19(6): 133–134. [巫影, 陈定方, 唐小兵, 等. 神经网络综述[J]. 科技进步与对策, 2002, 19(6): 133–134.]
- [17] Zhang Y, Guo Q, Wang JY. Big data analysis using neural networks[J]. Advanced Engineering Sciences, 2017, 49(1): 9–18. [章毅, 郭泉, 王建勇. 大数据分析的神经网络方法[J]. 工程科学与技术, 2017, 49(1): 9–18.]
- [18] Qian L, Shi LY, Cheng MJ. Application of ANN on prediction of abnormal DM/IGT [J]. Chinese Journal of Public Health, 2003, 19(10): 1272–1274. [钱玲, 施倡元, 程茂金. 应用人工神经网络预测糖尿病/糖耐量异常 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19(10): 1272–1274.]
- [19] Li LX, Wang T, Fan FX. The research about the comparison of neural network model with logistic regression [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2005, 22 (3): 138–140. [李丽霞, 王彤, 范逢曦. BP 神经网络与 logistic 回归的比较研究[J]. 中国卫生统计, 2005, 22(3): 138–140.]
- [20] Zheng LQ, Zhang R. Progress in research of fitting evaluation for disease risk prediction model[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2015, 32(3): 544–546. [郑黎强, 张蕊. 疾病发病风险预测模型拟合度评价方法的研究进展[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(3): 544–546.]
- [21] Jiang XY, Li L, Tang HJ, et al. Multiple risk factors prediction models for high risk population of colorectal cancer[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2018, 47(2): 194–200. [蒋曦依, 李璐, 唐慧娟, 等. 结直肠癌高危人群多因素风险预测模型及评价 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(2): 194–200.]
- [22] Dong J, Buas MF, Gharahkhani P, et al. Determining risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma based on epidemiologic factors and genetic variants [J]. Gastroenterology, 2018, 154(5): 1273–1281.
- [23] Kunzmann AT, Thrift AP, Cardwell CR, et al. Model for identifying individuals at risk for esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. [Epub ahead of print]
- [24] Etemadi A, Abnet CC, Golozar A, et al. Modeling the risk of esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia in a high risk area in Iran [J]. Arch Iran Med, 2012, 15(1): 18–21.
- [25] Sudo K, Kato K, Matsuzaki J, et al. Development and validation of an esophageal squamous cell carcinoma detection model by large-scale MicroRNA profiling [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5): e194573.
- [26] Yokoyama T, Yokoyama A, Kumagai Y, et al. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(10): 2846–2854.
- [27] Chang J, Huang Y, Wei L, et al. Risk prediction of esophageal squamous-cell carcinoma with common genetic variants and lifestyle factors in Chinese population [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(8): 1782–1786.
- [28] Liu M, Liu Z, Cai H, et al. A model to identify individuals at high risk for esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in regions of high prevalence in China[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(10): 1538–1546.
- [29] Wang QL, Lagergren J, Xie SH. Prediction of individuals at high absolute risk of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(4): 726–732.
- [30] Xie SH, Lagergren J. A model for predicting individuals' absolute risk of esophageal adenocarcinoma: moving toward tailored screening and prevention [J]. Int J Cancer, 2016, 138(12): 2813–2819.
- [31] Thrift AP, Kendall BJ, Pandeya N, et al. A model to determine absolute risk for esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(2): 138–144.
- [32] Xie SH, Ness-Jensen E, Medefelt N, et al. Assessing the feasibility of targeted screening for esophageal adenocarcinoma based on individual risk assessment in a population-based cohort study in Norway (The HUNT Study)[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(6): 829–835.
- [33] Shi FY. Research on common chronic disease risk factors measuring and risk rating appraisal [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2015. [石福艳. 常见慢性病危险因素测量及风险等级评估方法研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.]