# 城市癌症早诊早治项目肺癌高危风险评估模型在真实世界中的效果分析

罗小虎[1],王　健[1],董　栋[1],孔蕴馨[1],李　霓[2],冯小双[2]
(1. 徐州市肿瘤医院,江苏 徐州 221000;2. 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**:[目的]评估城市癌症早诊早治项目中肺癌高危风险预警模型评估效果,为建立适合中国人群的肺癌早诊早治模型提供理论基础。[方法]采取整群随机抽样的方法,于2014年1月至2018年12月选取徐州市区28个社区93 751人进行肺癌高危风险问卷调查及风险评估。评估为肺癌高危风险者将免费接受肺癌的临床筛查。[结果]肺癌高风险组肺癌发生的比率(0.42%,72/17193)高于非高风险组(0.17%,132/76558),差异有统计学意义($P$<0.01);分层分析发现:男性和女性、年龄<50岁和≥50岁以及未参加LDCT筛查人群中,肺癌高风险组的肺癌发生比率均高于非高风险组,差异有统计学意义($P$<0.01)。高危预警模型在肺癌发病的预测中的敏感性为35.29%(72/204),特异性为81.70(76426/93547)。[结论]利用城市癌症筛查项目所建立的肺癌高危风险预警模型对发现高风险人群有一定作用。

**关键词**:癌症筛查;风险评估;肺癌;模型;江苏
**中图分类号**:R73-31　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1004-0242(2020)03-0167-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.03.A002

## Application of Lung Cancer Risk Assessment Model for Cancer Screening Program in Urban China

LUO Xiao-hu[1],WANG Jian[1],DONG Dong[1],KONG Yun-xin[1],LI Ni[2],FENG Xiao-shuang[2]
(1. Xuzhou Tumor Hospital,Xuzhou 221000,China;2. 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**:[Purpose] To evaluate the application of lung cancer risk assessment model for Cancer Screening Program in Urban China. [Methods] The random cluster sampling method was used to select 93 751 people from the 28 communities in Xuzhou city from January 2014 to December 2018,all subjects underwent questionnaire survey and the risk of lung cancer was assessed. Those who were assessed as high-risk of lung cancer would receive free clinical screening for lung cancer. [Results] The incidence rate of lung cancer in the high risk group (0.42%,72/17193) was higher than that in the non-high-risk group(0.17%,132/76558)($P$<0.01). The stratified analysis showed that the incidence rate of lung cancer in high-risk group of lung cancer was higher than that in the non-high-risk group both the males and females,those aged<50 and aged≥50 years and the people who did not participate in low dose CT(LDCT) screening(all $P$<0.01). The sensitivity of the risk assessment model of lung cancer was 35.29% (72/204) and the specificity was 81.70%(76426/93547). [Conclusion] The risk assessment model of lung cancer is of certain effectiveness for Cancer Screening Program in Urban China.

**Key words**:cancer screening;high-risk assessment;lung cancer;model;Jiangsu

在过去30~40年中,恶性肿瘤死亡率在城市人群中的增长速度远远高于农村,尤其是男性人群[1]。在我国,肺癌疾病负担重,尤其是在城市人群中,肺癌的发病率和死亡率居高不下,如何开展早期的筛查来降低人群肺癌的发病率和死亡率成为肺癌防控的焦点。国际上,针对肺癌防控已开展了The Prostate,Lung,Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLOC)[2]及The National Lung Screening Trial (NLST)[3]等项目,已证实在评估为高风险的吸烟人群中开展低剂量螺旋CT (low-dose computed tomographic

收稿日期:2019-08-26;修回日期:2019-12-28
**通信作者**:董　栋,E-mail:ddong2002@163.com

screening,LDCT)可降低 20%肺癌死亡率[4]。但关于高危评估和人群筛查效果尚缺乏中国人群证据。鉴于中国日益增高的城市肿瘤负担，国家癌症中心城市癌症早诊早治项目办公室自 2012 年正式在全国开展针对城市人群高发的肺癌的危险因素调查和高危人群评估、癌症筛查和卫生经济学评估工作[5-6]。本文将 2014—2018 年徐州市完成的高危人群风险评估数据(肺癌)与全市肿瘤上报系统获得的肺癌情况对比分析，初步探讨城市肺癌早诊早治高危风险评估模型在真实世界中的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2014 年 1 月至 2018 年 12 月，以徐州市鼓楼区、云龙区、泉山区 3 个城区为项目点,采用多层整群抽样法,以区为单位选取社区,依托社区疾病控制中心为技术领导，组织社区服务中心与辖区街道办事处(镇政府)、社区及派出所联系沟通,确定 40~74 岁的社区常住户籍人口为参加对象，并填报姓名和基本信息。排除标准:①已确诊肺癌、结直肠癌、上消化道癌、乳腺癌和肝癌 5 类癌症者。②患有严重的内外科疾病并在治疗者。所有调查对象均自愿参加项目并签署知情同意书。

### 1.2 城市癌症早诊早治项目[6]

该项目筛查项目包括肺癌、结直肠癌、上消化道癌、乳腺癌和肝癌。首先对潜在筛查对象进行危险因素调查和高危人群评估，对评估出的肺癌高危人群进行相应的临床筛查(LDCT)。所有项目参与单位均采用统一的技术方案和操作流程,并由项目组专家针对各技术环节进行统一的技术培训,详细设计方案参见《中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标》[7]。

### 1.3 危险因素调查与高危人群评估

危险因素调查共包括 7 个方面的内容，即参加对象的基本信息、饮食习惯、生活环境、生活方式和习惯、心理和情绪、疾病既往史、恶性肿瘤家庭史、女性生理和生育史等。所有参加对象必须首先签署知情同意书，然后在专人指导下自行填写危险因素调查问卷或者由经过培训的调查员询问调查对象后填写问卷。质控后由工作人员录入数据库,应用已开发的高危人群评估模型及后台软件（由国家癌症中心提供),初筛出需要进行癌症筛查的高危人群。评估模型以“哈佛癌症风险指数(Harvard Cancer Risk Index)”为理论基础,依据 20 年来我国常见的癌症流行病学资料,通过多学科小组讨论达成共识的方法,确定我国成年人癌症发病的主要危险因素及权重和赋值(各相关因素风险度、暴露率等),应用哈佛癌症风险指数工作小组推荐的计算公式，研发出的适合我们人群的个体癌症风险综合评估体系[7],并且在此基础上通过信息自动化手段开发了癌症风险评估系统及相配套的远程信息采集系统。被评估对象在肺癌风险综合评估中评分大于 2 分或选择了“目前仍在吸烟（每天吸一支以上并连续或累计 6 个月以上者定义为吸烟)”这一变量,则其会评估为肺癌高危。本研究高危人群的评估和癌症筛查同步进行,边评边筛,评估与筛查之间的时间间隔<1 个月,从而提高人群的依从性和对项目的信任度。

本文按非高风险人群、高风险人群来讨论肺癌风险评估模型的效果。非高风险是指评估对象在肺癌高危风险评估中被评估为非高风险。高风险是指评估对象在肺癌高危风险评估中被评估为高风险。

### 1.4 结局事件确定

本研究结局事件为患肺癌或因肺癌死亡，病例的收集通过两种途径。①被动随访:通过匹配全死因监测和肿瘤登记数据库，收集参加者的癌症发病和全死因状况,记录被随访者的发病/死亡日期,死亡原因、肿瘤发病部位、病理类型和分期等信息。②主动随访：针对 2014 年起筛查所有诊断/怀疑为恶性肿瘤或癌前病变者开展主动随访工作。随访名单由国家癌症中心癌症早诊早治办公室每年定期发送。

### 1.5 统计学处理

问卷数据采用专门设计的评估软件数据库系统录入，经运算生成评估结果。所有数据采用 Access 数据库进行录入，逻辑核查。统计分析采用 R3.5.0 软件。本文所有“发生比率”均指“4 年累积发生比率”,以百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验进行两组间差异比较和分层分析。检验水准:$\alpha$=0.05,双侧检验。

## 2 结 果

### 2.1 筛查项目的高危人群评估

截止到 2018 年 12 月,我市社区人群患癌风险调

查预约，发出问卷 98 685 份，获得有效问卷 93 751 份，问卷应答率 95.00%。男性 41 105 人，占 43.84%，女性 52 646 人，占 56.16%；40~50 岁年龄组 24 576 人，占 26.21%，51~60 岁年龄组 32 109 人，占 34.25%，≥61 岁年龄组 37 066 人，占 39.54%。评估出肺癌高危人群 17 193 名，占评估人数 18.34%。5 年间总的肺癌发病人数为 204 人，占问卷调查人数 0.22%(204/93751)：肺癌高风险人群患肺癌 72 人，非高风险人群患肺癌 132 人。其中参加临床筛查人群中罹患肺癌 33 人(Table 1；Figure 1)。

### 2.2 肺癌高风险组和非高风险组患肺癌情况的比较

结果显示，在肺癌高危评估中，高风险组的肺癌发生比率（0.42%，72/17193）高于非高风险组(0.17%，132/76558)，差异有统计学意义($\chi^2$=39.25，$P$<0.01)。

### 2.3 分层分析

对不同性别、年龄和是否 LDCT 筛查进行分层分析，结果发现，男性和女性，年龄<50 岁和≥50 岁人群高风险组的肺癌发生比率均高于非高风险组，差异均有统计学意义($P$<0.01)。未参加 LDCT 筛查的人群高风险组的肺癌发生比率高于非高风险组，差异有统计学意义($\chi^2$=23.13，$P$<0.01)(Table 2)。

在高危人群中，参加筛查和未参加筛查人群的肺癌发生比率比较发现，两者差异没有统计学意义($\chi^2$=0.001，$P$=0.97)(Table 2)。

在总人群中，参加筛查和未参加筛查人群的肺癌发生比率比较发现，参加筛查人群肺癌发生比率(0.42%，33/7845）高于未参加筛查者（0.20%，171/85906)，差异有统计学意义($\chi^2$=16.26，$P$<0.01)。

### 2.4 高危评估模型的敏感性和特异性

本次调查共 17 193 人评估为肺癌高风险，其中 72 人最终患肺癌；共 76 558 人评估为肺癌非高风险，其中有 132 人最终患肺癌。高危评估模型的敏感性为 35.29%(72/204)，特异性为 81.70%(76426/93547)(Table 3)。

## 3 讨 论

自 20 世纪 80 年代世界卫生组织明确提出癌症早发现、早诊断、早治疗策略以来，癌症的筛查及早诊早治已被公认为癌症防控最有效的途径[7]。本研究项目在满足基本条件的城市人群中先通过流行病问卷调查和患癌风险评估发现相应癌种的高危人群，以此为筛查对象进行临床筛查。研究基于徐州地区流行病学调查数据和参加项目人群的患癌情况数据进行了有关肺癌的高危风险评估效果分析。研究发现，评估为肺癌高风险人群组中肺癌的发生比率(0.42%)高于非高风险人群(0.17%)，差异

**Table 1 Demographics of the study population (n=93751)**

| Characteristics | | Frequency | Percentage(%) |
|---|---|---|---|
| Age(years) | 40~50 | 24576 | 26.21 |
| | 51~60 | 32109 | 34.25 |
| | 61~69 | 37066 | 39.54 |
| Gender | Male | 41105 | 43.84 |
| | Female | 52646 | 56.16 |
| Lung cancer | No | 93547 | 99.78 |
| | Yes | 204 | 0.22 |
| Lung cancer high-risk evaluation | Non-high-risk population of lung cancer | 76558 | 81.66 |
| | High-risk population of lung cancer | 17193 | 18.34 |

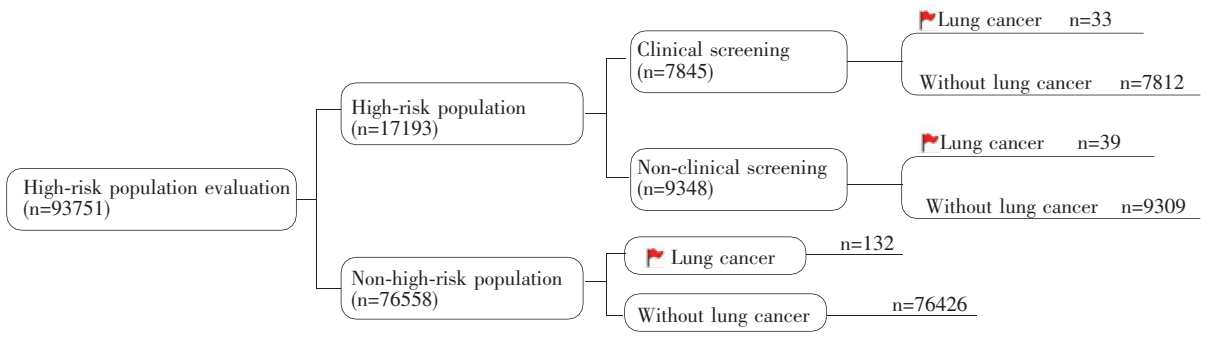


**Figure 1 Mind mapping for high-risk evaluation—screening—results of lung cancer**

**Table 2 Comparison of the lung cancer incidence between the non-high-risk group and the high-risk group stratified according to gender, age and participating the LDCT screening[n(%)]**

| Group | The high-risk group(n=17193) | | | The non-high-risk group(n=76558) | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Lung cancer | Others | N | Lung cancer | Others | | |
| Gender | | | | | | | | |
| Male | 10842 | 52(0.48) | 10790(99.52) | 30263 | 76(0.25) | 30187(99.75) | 13.42 | <0.01 |
| Female | 6351 | 20(0.31) | 6331(99.69) | 46295 | 56(0.12) | 46239(99.88) | 14.57 | <0.01 |
| Age(yars) | | | | | | | | |
| <50 | 3666 | 6(0.16) | 3660(99.84) | 17867 | 5(0.03) | 17862(99.97) | 10.94 | <0.01 |
| ≥50 | 13527 | 66(0.49) | 13461(99.51) | 58691 | 127(0.22) | 58564(99.78) | 30.41 | <0.01 |
| LDCT screening | | | | | | | | |
| Yes | 7845 | 33(0.42) | 7812(99.58) | | NA | NA | | |
| No | 9348 | 39(0.42) | 9309(99.58) | 76558 | 132(0.18) | 76426(99.82) | 23.13 | <0.01 |

Note: NA: not available

**Table 3 The sensitivity and specificity of the high-risk assessment model of the lung cancer**

| The high-risk assessment | Lung cancer | | Sensitivity | specificity |
|---|---|---|---|---|
| | Yes | No | (%) | (%) |
| High-risk of lung cancer | 72 | 17121 | 35.29 | 81.70 |
| Non-high-risk of lung cancer | 132 | 76426 | | |

有统计学意义。分层分析同样显示,在不同性别、年龄以及是否参加筛查人群中，肺癌高风险人群组中肺癌的发生比率高于非高风险人群，差异有统计学意义。因而，可以初步认为城市癌症高危风险评估在发现肺癌高风险人群方面是有效的。

在本研究中,评估为肺癌高危的人群(n=17 193),评估小组会建议其进行下一阶段的临床筛查，本研究中进行临床筛查的人数 7848 人,高风险但并没有进行筛查的人数 9348 人。那么,评估为高危人群肺癌组中肺癌发生比率高于非高风险人群是否是因为人群参加了筛查结果呢?也就是说,肺癌高危风险评估是没有效果的,上述差异是因为筛查造成的?为了排除筛查这一因素，本研究比较了筛查人群和评估为高风险但未筛查人群肺癌发生情况的差异，结果显示,两者并没有统计学差异;同时比较了肺癌高风险未筛查人群和非高风险未筛查人群肺癌发生情况的差异,显示两者是统计学差异的。因此进一步证实了,高危风险评估在肺癌的评估工作中是有效的。

国际上对肺癌筛查的研究较多，筛查方案多种[8-10],但如何发现高风险人群是进行肺癌早期筛查的重要一步。国际经验表明，建立在高危人群筛查基础之上的癌症筛查和体系可减少筛查人群比较,从而提高癌症筛查的效率和性价比。美国《癌症筛查指南》[11]指出,一般人群和高危人群的癌症筛查方案(筛查人群界定、筛查方法和筛查周期等)和早诊早治方案均不同，应利用各种预测模型，在考虑多种癌症危险因素的基础上选出癌症高危人群，然后针对高危人群制定切实有效的筛查和早诊早治方案，才能真正降低癌症死亡率和提高癌症患者的生存率[7]。目前,国际上建立了多种有关肺癌筛查的高危人群预警模型如 2003 年 Bach[12],2009 年的 PLCO[13],2016 年的 Pittsburgh[14],虽然其模型均具有一定的鉴别区分能力,但这些模型并不适合于中国人群[15]。

因此，本研究项目组基于中国人群开发了适合国人的个体癌症风险综合评估体系。研究表明,本次肺癌高风险评估是有效的。但本文发现,肺癌评估模型在基于本地区人群流行病风险因素数据上，其敏感性为 35.29%(72/204),并不高。分析原因可能有以下几点:①研究对象是基于城市普通人群。②研究方案采取是横断面调查，并不是大多模型验证中应用的病例对照[14,16-17]或者是对列研究[12,14,18]。③人群随访时间间隔(最长 5 年)较短,获得结局事件人数不多。本项目计划未来在增加随访时长的基础上结合血液标本中生物标志物或者基因变异体分布状况[14,16]，进一步提高预警系统在一般人群高危评估中的效果。

本研究优势在于将全市肿瘤上报登记数据实时与高危评估平台数据比对，可及时发现进入本次研究人群的患癌情况,失访率低,可获得客观、准确的结局信息。而且,在质量控制方面,所有的调查员均进行了统一的培训，问卷内容输入后由另外一人核实无误后电子签名确认,信息来源可靠,问卷质量可保证。

但本研究仍然存在以下不足：一是在进行问卷评估和收集时不能排除回忆偏倚和信息偏倚的可能性；二是本研究未对拒绝参加肺癌筛查人群进行问卷随访，无法排除其日后自行到其他医院进行临床检查的可能性，这需要在将来的研究中进行评价；三是文章是基于徐州地区数据撰写，并未结合18省份的数据，加之，人群随访时间较短，获得人群患癌数据并不完善，所得结论不能完全代表项目整体的评估效果，因而，结论有待在扩大地区获得全面数据之基础上，作进一步的更深入的研究。

## 参考文献：


[1] Chen WQ，Zheng RS，Baade PD，et al. Cancer statistics in China，2015[J]. CA Cancer J Clin，66(2)：115-132.

[2] Hasson MA ，Fagerstrom RM ，Kahane DC ，et al. Design and evolution of the data management systems in the Prostate，Lung，Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial [J]. Contr Clin Trial，2001，21 (6 Suppl)：329S-348S.

[3] Aberle DR ，Berg CD ，Black WC ，et al. The national lung screening trial：overview and study design [J]. Int J Med Radiol，2011，258(1)：243-253.

[4] Tammemagi MC，Schmidt H，Martel S，et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study)：a single-arm，prospective study [J]. Lancet Oncol，2017，55(11)：128-136.

[5] Shi JF，Dai M.Health economic evaluation of Chinese cancer screening in China [J].Chinese Journal of Preventive Medicine，2017，51(2)：107-111.[石菊芳，代敏. 中国癌症筛查的卫生经济学评价 [J]. 中华预防医学杂志，2017，51(2)：107-111.]

[6] Chinese Ministry of Health. Cancer early detection and treatment project technical solution [M]. Beijing：People's Medical Publishing House，2011.[中国卫生部. 癌症早诊早治项目技术方案 [M]. 北京：人民卫生出版社，2011.]

[7] Dai M，Shi JF，Li N.Urban cancer early detection and treatment project design and expectation in 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.]

[8] Field JK，Van KR，Pedersen JH，et al. European randomized lung cancer screening trials：Post NLST [J]. J Surg Oncol，2013，108(5)：280-286.

[9] Pinsky PF，Kramer BS. Lung cancer risk and demographic characteristics of current 20-29 pack-year smokers：implications for screening[J]. J Natl Cancer Inst，2015，107 (11)：1-5.

[10] Kumar V，Becker K，Zheng HX，et al. The performance of NLST screening criteria in Asian lung cancer patients[J]. BMC Cancer，2015，15(1)：916-921.

[11] Smith RA，Cokkinides V，Brawley OW. Cancer screening in the United States，2008：a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues[J]. CA Cancer J Clin，2008，65(1)：30-54.

[12] Bach PB，Kattan MW，Thornquist MD，et al. Variations in lung cancer risk among smokers [J]. J Natl Cancer Inst，2003，95(6)：470-478.

[13] Tammemagi MC，Freedman MT，Pinsky PF，et al. Prediction of true positive lung cancers in individuals with abnormal suspicious chest radiographs：a prostate，lung，colorectal，and ovarian cancer screening trial study [J]. J Thorac Oncol，2009，4(6)：710-721.

[14] Wilson DO，Weissfeld J. A simple model for predicting lung cancer occurrence in a lung cancer screening program：The Pittsburgh Predictor [J]. Lung Cancer，2015，89 (1)：31-37.

[15] Dai M，Li N，Li Q，et al. The cancer prediction model for detecting the high-risk population and a pilot study in China[A]. The 18th Session of Annual Meeting of China Association for Science and Technology—the Research Seminars of the Epidemictrends of the Cancers and Prevention and Control Strategies[C]. Beijing：Chinese Association for Science and Technology，2011.[代敏，李霓，李倩，等. 中国城市肿瘤高危人群预警模型及其早诊早治的试点研究[A]，中国科协年会第18分会场——癌症流行趋势和防控策略研究研讨会[C]. 北京：中国科协，2011.]

[16] Spitz MR，Etzel CJ，Dong Q，et al. An expanded risk prediction model for lung cancer[J]. Cancer Prev Res，2008，1 (4)：250-254.

[17] Cassidy A，Myles JP，Tongeren MV，et al. The LLP risk model：an individual risk prediction model for lung cancer [J]. Br J Cancer，2008，98(2)：270-276.

[18] Tammemagi CM，Pinsky PF，Caporaso NE，et al. Lung cancer risk prediction：prostate，lung，colorectal and ovarian cancer screening trial models and validation[J]. J Natl Cancer Inst，2011，103(13)：1058-1068.