

江苏省徐州市结直肠癌筛查风险评分预测模型建立与验证

孔蕴馨¹,董 栋¹,马 悦¹,潘建强²,高以焕³,路 航²,李欣悦⁴,卓 琳⁵,
赵鸿鹰¹,卓 朗³

(1. 徐州市肿瘤医院,江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学管理学院,江苏 徐州 221004; 3. 徐州医科大学公共卫生学院,江苏 徐州 221004; 4. 徐州医科大学徐州临床学院,江苏 徐州 221000; 5. 天津医科大学总医院,天津 300052)

摘要: [目的] 使用危险因素构建本地结直肠癌(colorectal cancer,CRC)筛查风险评分预测模型,并在CRC筛查数据中对模型效果进行验证。 [方法] 在徐州市2014—2015年参与城市癌症早诊早治项目流行病学调查的50~69岁居民中选择符合研究条件的受试者作为推导人群研究对象,利用徐州市肿瘤信息化管理平台进行6.5年连续被动随访。以CRC为预测指标,参考亚太结直肠癌筛查评分(Asia-Pacific Colorectal Screening score,APCS)模型的构建方法建立本地模型。使用 χ^2 检验对推导人群进行单因素分析, $P<0.2$ 或既往模型中存在的危险因素纳入多因素Logistic模型,使用危险因素的比值比(odds ratio,OR)构建CRC风险评分模型,个体风险得分为其所有危险因素得分的总和。模型得分范围为0~8分,得分0~3分的受试对象定义为一般风险,得分4分及以上的受试对象定义为高风险。使用2015—2022年徐州市完成CRC筛查的50~69岁居民数据对新建模型进行外部验证,并与APCS模型进行预测效果比较。 [结果] 推导人群中纳入符合条件的受试对象36 270名,经6.5年随访,CRC累积发病率为0.43%(157/36 270)。多因素分析结果显示,性别和年龄是CRC发病的主要危险因素。男性患CRC的概率为女性的1.54倍[95%置信区间(confidence interval,CI):1.06~2.25, $P=0.025$],60~64岁和65~69岁人群患CRC的概率为50~54岁人群的2.31倍(95%CI:1.48~3.62, $P<0.001$)和1.92倍(95%CI:1.15~3.21, $P=0.013$)。使用性别、年龄、吸烟、身体质量指数(body mass index,BMI)、一级亲属CRC家族史、食用红肉构建CRC风险评分模型。验证人群中纳入符合条件的受试对象3 053名,进展期肿瘤检出率为4.00%(122/3 053)。使用新建风险评分模型和APCS模型对验证人群进行风险评分,高风险率分别为55.19%(1 685/3 053)和49.92%(1 524/3 053),进展期肿瘤检出率分别为5.52%(93/1 865)和5.45%(83/1 524),风险比(risk ratio,RR)分别为2.60(95%CI:1.73~3.93, $P<0.001$)和2.14(95%CI:1.47~3.10, $P<0.001$),受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under curve,AUC)分别为0.61(95%CI:0.57~0.65)和0.59(95%CI:0.55~0.64),灵敏度分别为76.23%(95%CI:67.68%~83.47%)和68.03%(95%CI:58.98%~76.18%),特异度分别为46.67%(95%CI:44.85%~48.50%)和52.17%(95%CI:50.34%~53.99%)。新模型在RR、AUC、灵敏度方面高于APCS模型,在特异度上低于APCS模型。新模型和APCS模型结肠镜资源负载均为18,远低于未使用风险评分的结肠镜资源负载25。 [结论] 徐州市CRC筛查风险评分预测模型可以帮助确定无症状人群患CRC的风险,诊断效果略优于APCS模型,相比未使用风险评分模型能减少结肠镜资源负载,可作为开展大规模人群CRC筛查的本地化工具。

关键词: 结直肠癌;筛查;风险评估;危险因素;预测模型

中图分类号:R73-31;R735.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2023)12-0925-10
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2023.12.A006

Development and Validation of Colorectal Cancer Screening Risk Score Prediction Model Based on Local Data in Xuzhou City, Jiangsu Province

KONG Yunxin¹, DONG Dong¹, MA Yue¹, PAN Jianqiang², GAO Yihuan³,
LU Hang², LI Xinyue⁴, ZHUO Lin⁵, ZHAO Hongying¹, ZHUO Lang³

(1. Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221000, China; 2. School of Management, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 3. School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 4. Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 5. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

Abstract: [Purpose] To develop a colorectal cancer (CRC) screening risk score prediction model and to validate its prediction effectiveness in CRC screening. [Methods] Subjects eligible for the

收稿日期:2023-04-21;修回日期:2023-06-08

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-1-006);

国家重大公共卫生服务项目(城市癌症早诊早治项目)

通信作者:卓 朗,E-mail:episoft@163.com

study were selected as the derivation cohort from the residents aged 50~69 years old who participated in the questionnaire survey of Cancer Screening Program in Urban China (CanSPUC) in Xuzhou from 2014 to 2015. The continuous passive follow-up was conducted for 6.5 years using the Xuzhou Cancer Management System. Based on CRC as a predictive index and referring to the construction method of the Asia-Pacific Colorectal Screening score (APCS) model, a localized model was constructed. χ^2 test was used for univariate analysis of the derivation cohort. Risk factors with P value <0.2 or present in previous models were incorporated into the multivariate Logistic model for multivariate analysis. The odds ratio (OR) values of risk factors were rounded as risk factor assignment to build a risk score model for CRC screening. Each individual's risk score was the sum of their risk factor scores. The score range of the model was 0~8 points, subjects with scores of 0~3 were defined as average risk, and those with scores of 4 or above were defined as high risk. The data of Xuzhou residents aged 50 to 69 who completed CRC screening from 2015 to 2022 were used for external validation cohort of the local model, and the prediction effectiveness was compared with the APCS model. [Results] A total of 36 270 eligible subjects were included in the derivation cohort. After 6.5 years of follow-up, the cumulative incidence of CRC was 0.43% (157/36 270). The results of multivariate analysis showed that gender and age were the risk factors for CRC. The incidence of CRC in male was 1.54 times higher than that in female (95%CI:1.06~2.25, $P=0.025$); and the incidence of CRC in people aged 60~64 and 65~69 years old was 2.31 times and 1.92 times higher than that in people aged 50~54 years old (95%CI:1.48~3.62, $P<0.001$ and 95%CI:1.15~3.21, $P=0.013$), respectively. The CRC risk scoring model was constructed using gender, age, smoking, body mass index(BMI), family history of CRC in first-degree relatives, and red meat intake. A total of 3 053 eligible subjects were included in the validation cohort, and the detection rate of advanced neoplasm was 4.00%(122/3 053). The constructed risk scoring model and APCS model were used to score the risk of the validation cohort, and the high risk rates were 55.19%(1 685/3 053) and 49.92%(1 524/3 053), respectively. The detection rates of advanced neoplasm were 5.52%(93/1 685) and 5.45%(83/1 524), the risk ratio (RR) was 2.60 (95%CI:1.73~3.93, $P<0.001$) and 2.14 (95%CI:1.47~3.10, $P<0.001$), and the area under curve(AUC) was 0.61(95%CI:0.57~0.65) and 0.59(95%CI:0.55~0.64), the sensitivity was 76.23% (95% CI:67.68%~83.47%) and 68.03%(95% CI:58.98%~76.18%), the specificity was 46.67% (95% CI:44.85%~48.50%) and 52.17%(95% CI:50.34%~53.99%), respectively. The constructed local model had higher RR, AUC and sensitivity than APCS model, but lower specificity than APCS model. The colonoscopy resource load of both models was 18, much lower than that without using the risk score (25). [Conclusion] The CRC screening risk prediction model constructed in the study can help determine the risk of CRC in asymptomatic population, and its diagnostic effect is slightly better than that of the APCS model. Compared with non-use of risk score as primary screening, it can reduce the load of colonoscopy resources. It can be used as a localized tool to conduct CRC screening in large populations.

Key words: colorectal cancer; screening; risk assessment; risk factors; prediction model

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是世界上最常见的癌症之一,在我国其发病率和死亡率不断上升,已经成为严重的公共卫生问题^[1-2]。通过筛查发现早期病变并实施干预可以有效降低CRC的发病率和死亡率^[3-5]。结肠镜是CRC筛查的金标准,但我国的结肠镜资源相对有限,且在人群筛查中其参与率往往不如意^[6-9]。为了优化卫生资源配置,提高对癌前病变的检出率,亚太结直肠癌筛查共识^[10]推荐使用亚太结直肠筛查评分(Asia-Pacific Colorectal Screening score,APCS)作为初筛,该模型可在亚洲或其他结肠镜资源相对有限的地区帮助识别高危个体并优先完成筛查,但由于该模型只包含性别、年龄、家族

史和吸烟,未纳入肥胖、糖尿病及其他可能相关的危险因素,在推广时可能需要进一步改进。中国香港、韩国、日本等纷纷根据本地人群特点对APCS模型进行了改良^[11-14],但由于缺乏针对中国大陆人群的大样本前瞻性研究证据,既往制定的结直肠癌筛查与早诊早治指南未对风险预测模型进行推荐^[6]。本研究组使用2017—2020年徐州市50~74岁社区人群CRC筛查结果对APCS模型在人群中的筛查效果进行验证,发现模型预测效果有待提高^[15]。基于此,本研究计划使用徐州市2014—2015年50~69岁人群6.5年随访研究数据确立CRC发病危险因素,在APCS模型的基础上基于危险因素构建本地模

型,并在2015—2022年CRC筛查数据中对模型进行外部验证,为卫生行政部门制定适合本地区的CRC筛查策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 推导人群研究对象

选择2014年7月—2015年7月在徐州市参与城市癌症早诊早治项目问卷调查的50~69岁居民作为推导人群研究对象。该项目采用整群抽样的方法在徐州市鼓楼区、云龙区、泉山区对40~69岁常住户籍居民开展流行病学问卷调查。本研究使用资格审核表按照以下标准在问卷调查参与者中选择符合条件的受试对象纳入推导人群:①签署知情同意书;②完成流行病学问卷调查;③实足年龄50~69周岁。此外,有以下情况的受试对象将被排除:①在参与项目筛查前的5年内进行过结肠镜检查;②有CRC、结直肠腺瘤或结直肠息肉病史;③在参与项目筛查前进行过CRC相关治疗或进行过结直肠切除术。所有符合条件的受试对象均签署知情同意书。

共36270名受试对象被纳入推导人群,使用城市癌症早诊早治项目信息系统收集问卷调查信息,同时利用徐州市肿瘤防治信息化管理平台开展6.5年随访研究,收集CRC发病及诊疗信息。CRC被定义为肿瘤上报系统中ICD-10诊断编码为C18、C19、C20的癌症。本研究经徐州市肿瘤医院伦理委员会审批(编码:2018-02-23-H01)。

1.2 风险评分模型建立及内部验证

参考APCS模型^[16]的构建方法及亚太结直肠癌筛查共识^[10]对于模型改良的建议进行本地化模型构建。使用 χ^2 检验对推导人群进行单因素分析,检验危险因素与CRC发病的关联性。单因素分析中与CRC发病有关联($P<0.05$)或在既往模型中存在的危险因素被纳入多因素Logistic模型进行多因素分析。结合多因素分析结果,综合文献及既往预测模型,人工筛选与徐州市CRC发病有关联的危险因素纳入风险评分。对于每个危险因素,使用由多因素Logistic回归得到的比值比(odds ratio,OR)作为其在风险评分中的权重。为保证模型简洁性,OR值被四舍五入取整作为危险因素的得分赋值。每个受试对象的风险评分是其个体危险因素得分的总和。根

据各得分组受试对象的CRC累积发病率确定模型切点,低于切点得分的为一般风险人群,大于或等于切点得分的为高风险人群。模型拟合优度采用Hosmer-lemeshow方法检验,并采用K折交叉验证对模型进行内部验证。

1.3 验证人群研究对象及样本量计算

选择2015年8月—2022年12月在徐州市完成城市癌症早诊早治项目CRC筛查的50~69岁居民作为验证人群研究对象。该项目采用整群抽样的方法在徐州市鼓楼区、云龙区、泉山区、经开区、铜山区对40~74岁常住户籍居民开展流行病学问卷调查,并使用基于“哈佛癌症风险指数”为理论基础,依据我国常见癌症流行病学资料,通过多学科专家小组讨论的个体癌症风险综合评价体系对人群进行患癌风险评价^[17]。对于达到CRC高危条件的人群,项目推荐其在指定医院(徐州市肿瘤医院)进行免费结肠镜检查。所有的结肠镜检查都由徐州市肿瘤医院内镜室的高年资医师按照城市癌症早诊早治项目实施方案进行,所有的异常发现都按照临床标准和流程进行指示性病理检查。验证人群纳入、排除条件同推导人群。

共3053名符合条件的受试对象被纳入验证人群。使用城市癌症早诊早治项目信息系统收集问卷调查信息,同时获取结肠镜和病理检查结果。由于在横断面筛查中很难检出CRC,因此CRC筛查通常使用进展期肿瘤(advanced neoplasm,AN)作为筛查目标,本研究在外部验证中也使用AN作为预测指标。AN包括CRC和进展期腺瘤,其中进展期腺瘤定义为:①腺瘤直径 ≥ 10 mm;②绒毛状(含有绒毛状成分)腺瘤绒毛状成分 $\geq 25\%$;③高级别上皮内肿瘤。

根据APCS模型构建时的验证人群样本量计算方式^[16]计算本研究所需样本量。2017—2020年徐州市CRC筛查中AN的检出率为3.46%^[15],将其作为验证人群AN检出率的点估计,并假设有25%的个体具有CRC相关危险因素。使用在线样本量计算工具Power and Sample Size Calculators (<http://powerand-sample-size.com/Calculators/>)中“比较两个率—两样本双侧检验”进行样本量计算,在 $\alpha=0.05$ 、检验效能为0.8、危险因素OR=2的情况下,验证人群中至少需要1980名受试对象。本研究共3053名研究对象被纳入验证人群,满足样本量要求。

1.4 风险评分模型外部验证

使用新建本地 CRC 筛查风险评分模型与 APCS 模型根据危险因素得分赋值对验证人群进行风险评分,每个受试对象的风险评分是其个体危险因素得分的总和。使用切点将验证人群分为一般风险和高风险。使用风险比(risk ratio,RR)、受试者工作特征曲线的曲线下面积 (area under curve,AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值对新建模型的预测效果进行评价,并将新建本地 CRC 筛查风险评分模型与 APCS 模型进行比较。

1.5 变量定义标准

吸烟:每天吸 1 支以上且连续或累计 6 个月以上者定义为吸烟。

饮酒:平均每周饮酒至少 1 次且连续 6 个月以上者定义为饮酒。

身体质量指数 (BMI):BMI=体重/身高²。体重及身高采取问卷调查时现场测量的方式。

一级亲属:父母、子女以及亲兄弟姐妹。

经常吃红肉:红肉指畜肉类(包括猪、牛、羊等)的肌肉、内脏及其制品。近两年来个人食用红肉每周>350 g 定义为经常吃红肉。

规律开展体育锻炼:体育锻炼是指人们根据身体需要进行自我选择,运用各种体育手段,并结合自然力和卫生措施,以发展身体、增进健康、增强体质、调节精神、丰富文化生活和支配余暇时间为目的的体育活动。平均每周开展体育锻炼 3 次以上,每次超过 30 min 定义为规律开展体育锻炼。

1.6 统计学处理

使用 Stata 16.0 软件进行统计分析,双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。定量资料的统计描述使用均数 $\pm$ 标准差,定性资料的统计描述使用频数及构成比,组间比较采用 χ^2 检验。单因素分析采用 χ^2 检验,单因素分析中与 CRC 发病有关联($P<0.2$)或在既往模型中存在的危险因素被纳入多因素 Logistic 模型进行多因素分析。模型拟合优度采用 Hosmer-Lemeshow 方法检验, $P>0.05$ 表示拟合优度较好。采用 K 折交叉验证进行内部验证($K=5$),校正 AUC 与模型 AUC 差别越小代表模型越稳定。使用 RR、AUC、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值来评估模型的预测效果。使用结肠镜资源负

载对每检出一例结直肠病变需要进行结肠镜的数量进行评价。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

推导人群中纳入符合条件的受试对象 36 270 名,其中男性 16 144 名 (44.51%),入组平均年龄 (58.74 $\pm$ 5.44)岁。验证人群中纳入符合条件的受试对象 3 053 名,其中男性 1 468 名 (48.08%),平均年龄 (58.81 $\pm$ 5.58)岁。推导人群和验证人群在性别、年龄、吸烟、饮酒、BMI、一级亲属 CRC 家族史以及体育锻炼上有差异,在糖尿病、食用红肉上差异无统计学意义 (Table 1)。

Table 1 Characteristics of study population[n(%)]

Factor	Group		χ^2	P
	Derivation cohort (n=36270)	Validation cohort (n=3053)		
Gender				
Male	16144 (44.51)	1468 (48.08)	14.54	<0.001
Female	20126 (55.49)	1585 (51.92)		
Age (years old)				
50~54	10395 (28.66)	828 (27.12)	33.16	<0.001
55~59	9986 (27.53)	824 (26.99)		
60~64	9934 (27.39)	778 (25.48)		
65~69	5955 (16.42)	623 (20.41)		
Smoking				
Present or past	9154 (25.24)	1308 (42.84)	446.94	<0.001
Never	27116 (74.76)	1745 (57.16)		
Drinking				
Present or past	8287 (22.85)	1155 (37.83)	346.49	<0.001
Never	27983 (77.15)	1898 (62.17)		
BMI (kg/m ²)				
<23	10615 (29.27)	1137 (37.24)	85.48	<0.001
≥ 23	25655 (70.73)	1916 (62.76)		
Family history of CRC in first degree relatives				
Yes	671 (1.85)	566 (18.54)	0.01	<0.001
No	35599 (98.15)	2487 (81.46)		
Diabetes mellitus				
Yes	2833 (7.81)	251 (8.22)	0.66	0.418
No	33437 (92.19)	2802 (91.78)		
Red meat intake				
Often	13521 (37.28)	1115 (36.52)	0.69	0.406
Never or seldom	22749 (62.72)	1938 (63.48)		
Physical exercise				
Regular	15988 (44.08)	1128 (36.95)	58.29	<0.001
Never or seldom	20282 (55.92)	1925 (63.05)		

Notes: BMI; body mass index; CRC; colorectal cancer

2014年7月—2021年12月,经6.5年随访,推导人群CRC累积发病率为0.43%(157/36 270)。2015年8月—2022年12月,在验证人群中检出AN 122例(4.00%),包括CRC 7例(0.23%),进展期腺瘤115例(3.77%)。

2.2 单因素及多因素分析

推导人群单因素及多因素分析结果显示,性别、年龄是徐州市CRC发病的危险因素。男性患CRC的概率为女性的1.54倍(95%CI:1.06~2.25),60~64岁和65~69岁人群患CRC的概率为50~54岁人群的2.31倍(95%CI:1.48~3.62)和1.92倍(95%CI:1.15~3.21)(Table 2)。采用Hosmer-Lemeshow方法对模型拟合优度进行检验, $P=0.298$ 。

2.3 风险评分预测模型建立

根据推导人群多因素分析结果,结合文献和既往模型构建徐州市CRC筛查风险评分预测模型,将危险因素OR值四舍五入取整作为危险因素得分进行赋值。吸烟、BMI、一级亲属CRC家族史、食用红肉等回归系数为正值的危险因素虽然在多因素分析中差异无统计学意义,但大量流行病学研究显示其与CRC的发病存在相关关系,为了提高模型预测效果,仍将其纳入模型。危险因素得分赋值为:性别:男=2,女=0;年龄:50~59岁=0,60~69岁=1;现在或过去吸烟=1,不吸烟=0;BMI:<23 kg/m²=0,≥23 kg/m²=1;一级亲属CRC家族史:是=2,否=0;食用红肉:经常吃=1,从不或偶尔吃=0。

根据评分模型计算推导人群中个体危险因素得分,每个个体的危险因素得分为其危险因素得分之和,得分范围为0~8分。不同得分组CRC累积发病率分析可见,得分4分及以上组别的CRC累积发病率均高于总累积发病率0.43%,以得分4分为一般风险和高风险的分界线(Table 3)。得分0~3分的受试对象定义为一般风险,得分4分及以上的受试对象定义为高风险。

Table 2 Univariate and multivariate analysis of risk factors for colorectal cancer cumulative incidence in the derivation cohort

Factor	Cumulative incidence [n(%)]	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		χ^2	P	OR(95%CI)	P
Gender					
Male	89(0.55)	9.47	0.002	1.54(1.06~2.25)	0.025
Female	68(0.34)			1	
Age(years old)					
50~54	28(0.27)	17.15	0.001	1	0.248
55~59	36(0.36)			1.34(0.82~2.20)	
60~64	62(0.62)			2.31(1.48~3.62)	
65~69	31(0.52)			1.92(1.15~3.21)	
Smoking					
Present or past	50(0.55)	3.65	0.056	1.05(0.68~1.64)	0.812
Never	107(0.39)			1	
Drinking					
Present or past	43(0.52)	1.84	0.174	0.95(0.61~1.47)	0.813
Never	114(0.41)			1	
BMI(kg/m ²)					
<23	39(0.37)	1.49	0.222	1	0.368
≥23	118(0.46)			1.18(0.82~1.70)	
Family history of CRC in first degree relatives					
Yes	6(0.89)	2.59*	0.107*	2.14(0.94~4.88)	0.070
No	151(0.42)			1	
Diabetes mellitus					
Yes	9(0.32)	0.95	0.331	—	—
No	148(0.44)			—	
Red meat intake					
Often	70(0.52)	3.60	0.058	1.30(0.94~1.78)	0.109
Never or seldom	87(0.38)			1	
Physical exercise					
Regular	69(0.43)	<0.01	0.973	—	—
Never or seldom	88(0.43)			—	

Notes: BMI; body mass index; CRC; colorectal cancer; *: the correction chi-square calculation was used; OR; odds ratio; CI; confidence interval

Table 3 The cumulative incidence of colorectal cancer in different scoring groups in the derivation cohort

Score	N(%)	Colorectal cancer	Cumulative incidence(%)	Risk stratification
0	2622(7.26)	6	0.23	Average risk
1	5877(16.27)	13	0.22	Average risk
2	4968(13.76)	17	0.34	Average risk
3	7705(21.34)	31	0.40	Average risk
4	6266(17.35)	29	0.46	High risk
5	4368(12.10)	21	0.48	High risk
6	2990(8.28)	27	0.89	High risk
≥7	1317(3.64)	13	0.99	High risk

2.4 风险评分预测效果内部验证

使用新建风险评分模型对推导人群进行风险评分,评估高风险15 031人,占41.44%。高风险人群

的 CRC 累积发病率 0.60%(90/15 031)高于一般风险人群的 CRC 累积发病率 0.32%(67/21 239)(RR=1.90,95%CI:1.38~2.60, $P<0.001$),同时高于总人群 CRC 累积发病率 0.43%($\chi^2=6.10$, $P=0.013$)。推导人群模型 AUC 为 0.58 (95%CI:0.54~0.62),灵敏度为 57.32%(95%CI:49.19%~65.17%),特异度为 58.63%(95%CI:58.11%~59.14%),阳性预测值为 0.60%(95%CI:0.48%~0.74%),阴性预测值为 99.68%(95%CI:99.60%~99.76%)。采用 K 折交叉验证对 CRC 风险评分模型进行验证,校正后的 AUC 为 0.56,模型较为稳定。

2.5 风险评分预测效果外部验证

使用新建风险评分模型和 APCS 模型对验证人群进行风险评分,评估高风险人群数量分别为 1 685(55.19%)和 1 524(49.92%),新模型高风险率较高($\chi^2=17.03$, $P<0.001$)。人群 AN 的检出率分别为 5.52%和 5.45%,差异无统计学意义($\chi^2=0.01$, $P=0.928$),均高于验证人群总检出率 4.00%(新模型: $\chi^2=5.82$, $P=0.016$,APCS 模型: $\chi^2=5.00$, $P=0.025$)。RR 分别为 2.60(95%CI:1.73~3.93, $P<0.001$)和 2.14 (95%CI:1.47~3.10, $P<0.001$),新模型高于 APCS 模型(Table 4)。AUC 分别为 0.61(95%CI:0.57~0.65)和 0.59(95%CI:0.55~0.64),灵敏度分别为 76.23%(95%CI:67.68%~83.47%)和 68.03%(95%CI:58.98%~76.18%),特异度分别为 46.67%(95%CI:44.85%~48.50%)和 52.17%(95%CI:50.34%~53.99%)(Table 5)。新模型在 RR、AUC、灵敏度方面高于 APCS 模型,在特异度上低于 APCS 模型。新模型(1 685/93)和 APCS 模型(1 524/83)结肠镜资源负载均为 18(95%CI:17~19),远低于未使用风险评分 (3 053/122) 的结肠镜资源负载 25(95%CI:24~26)。

3 讨论

本研究是首个在徐州市社区人群中开展 CRC 被动随访及对 CRC 发病影响因素进行分析的研究,同时也是 APCS 模型在徐州市进行本地化改良的首次尝试。本研究发现性别、年龄是徐州市 CRC 发病的危险因素。基于性别、年龄、吸烟、BMI、一级亲属 CRC 家族史、食用红肉构建的 CRC 筛查风险预测模型可以帮助确定无症状人群中患 CRC 的风险,且诊断效果略优于 APCS 模型,相比未使用风险评分模型能减少结肠镜资源负载,可作为开展大规模人群 CRC 筛查的本地化工具。

本研究发现性别和年龄是 CRC 发病的危险因素,男性患 CRC 的概率为女性的 1.54 倍 (95%CI:1.06~2.25, $P=0.025$),60~64 岁和 65~69 岁人群患 CRC 的概率为 50~54 岁人群的 2.31 倍 (95%CI:1.48~3.62, $P<0.001$)和 1.92 倍(95%CI:1.15~3.21, $P=0.013$)。这与我国的 CRC 发病情况相一致^[2-3]。但除性别、年龄外,流行病学研究还发现了与 CRC 发病相关的许多其他危险因素,吸烟^[18-20]、BMI^[21-24]、一级亲属 CRC 家族史^[25-26]、食用红肉^[23,27]、糖尿病^[24,28-29]、大量饮酒^[23,30]、溃疡性结肠炎^[31-32]均为已经确定与 CRC 发病有关联的危险因素。合理运动^[23,33]、规律服用阿司匹林^[34-35]、摄入膳食纤维^[23,36-37]则被认为可以降低 CRC 的发病风险。因为研究规模、随访时间等因素的限制,本研究暂时未能发现一些危险因素与 CRC 发病的显著性关联,另外由于城市癌症早诊早治项目问卷中未包含溃疡性结肠炎、阿司匹林、膳食纤维等变量,本研究未能对以上因素进行验证。

使用本研究新建立的徐州市 CRC 筛查风险评分预测模型对人群进行风险分层,在验证人群中,相

Table 4 Risk assessment results and advanced neoplasm detection rate in the validation cohort

Scoring model	Risk stratification	N (%)	Advanced neoplasm	Detection rate (%)	RR (95%CI)	P
New	Average risk	1368 (44.81)	29	2.12	1	<0.001
	High risk	1685 (55.19)	93	5.52	2.60 (1.73~3.93)	
APCS	Average risk	1529 (50.08)	39	2.55	1	<0.001
	High risk	1524 (49.92)	83	5.45	2.14 (1.47~3.10)	

Notes: APCS: Asia-Pacific Colorectal Screening score; RR: risk ratio; CI: confidence interval

Table 5 Performance of scoring model in the validation cohort(95%CI)

Scoring model	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
New	0.61 (0.57~0.65)	76.23 (67.68~83.47)	46.67 (44.85~48.50)	5.52 (4.48~6.72)	97.88 (96.97~98.58)
APCS	0.59 (0.55~0.64)	68.03 (58.98~76.18)	52.17 (50.34~53.99)	5.45 (4.36~6.71)	97.45 (96.53~98.18)

Notes: APCS: Asia-Pacific Colorectal Screening score; AUC: area under curve

比一般风险人群高危人群的 AN 检出率提高了 1.60 倍。使用 APCS 模型对验证人群进行风险分层, 相比一般风险人群高危人群的 AN 检出率也提高了 1.14 倍。在北京^[38]与宁夏^[39]对 APCS 模型的验证中也取得了类似的结果。Chen 等^[40]在中国五个省份开展的关于 CRC 筛查方法比较的随机对照试验中也报告使用改良版 APCS 模型对人群进行风险分层后, 高风险人群的 AN 检出率高于一般风险人群。以上结果或可说明使用风险评分预测模型对中国大陆人群进行风险分层可以帮助识别高危人群, 提高 CRC 和 AN 的检出率。这与 2014 版亚太 CRC 筛查共识的推荐意见相一致^[10]。此外, 使用风险评分模型对人群进行风险分层还降低了每检出一例 AN 所需的结肠镜资源负载, 这一结果与 Chen 等^[40]通过开展人群随机对照实验得出的结论相似。由于问卷调查是中国 CRC 筛查的基本方法之一^[6], 使用风险评分模型对人群进行初筛或许还可提高 CRC 筛查的成本效益。

相比 APCS 模型, 本研究建立的徐州市 CRC 筛查风险评分预测模型增加了 BMI、红肉作为危险因素, 在外部验证中取得了更高的 RR、AUC 和灵敏度, 但特异度有所下降。灵敏度又称真阳性率, 反映模型识别患者的能力, 灵敏度提高意味着漏诊率降低。特异度又称真阴性率, 反映模型识别非患者的能力, 特异度提高意味着误诊率降低。CRC 筛查的主要目的是在无症状人群中发现早期病变并实施干预, 以降低 CRC 发病率和死亡率^[41-43], 因此, 在资源负载一致的情况下, 减少漏诊更为重要。灵敏度更高的新模型在本地人群中的应用效果相对更好。由于行为、文化、经济、技术等不同, 不太可能有一种 CRC 筛查模型适用于所有地区人群^[44], 因此对模型进行本地化改良是必要的。本研究表明在中国大陆地区通过增加危险因素并重新赋值的方法对 APCS 模型进行改良以适应本地人群是有效的。中国香港、韩国、日本等地建立的 APCS 模型的改良版本也是通过增加危险因素并重新赋值的方式对模型进行改良, 并在本地人群验证中取得了更好的预测效果^[11-14]。

但需要注意的是, 本研究在外部验证中纳入的人群并非一般风险人群。为了优化资源利用, 提高进展期结直肠肿瘤检出率, 在进行城市癌症早诊早

治项目的结直肠癌筛查时, 仅达到结直肠癌高危条件的人被邀请进行免费结肠镜检查, 这导致验证人群的高危率较高。同时, 由于大多数未能达到城市癌症早诊早治项目结直肠癌高危条件的人可能同时也没有暴露或较少暴露于本研究中新建结直肠癌筛查风险评分模型及 APCS 模型的危险因素, 如使用评分模型对此部分人群进行风险分层大概率将被分配至一般风险组, 其进展期肿瘤检出率也可能低于验证人群中现有的一般风险人群检出率。这可能导致新建徐州市结直肠癌筛查风险评分模型及 APCS 模型的预测效果在本研究的外部验证中被低估。TARGET-C^[40]研究的中期报告或可支持这一结论, 在 TARGET-C 项目的风险适应筛查组中, 使用改良版 APCS 评分对人群进行风险分层, 高危人群 (18.9%) 接受结肠镜检查, 一般风险人群 (80.7%) 接受粪便隐血试验 (fecal immunochemical test, FIT) 检查, 高危人群的进展期结直肠肿瘤检出率为 5.30% (78/1 472), 一般风险人群为 0.81% (51/6 279)。但验证人群的选择不影响本研究中模型验证及比较的结论。

本研究的模型 AUC 为 0.58, 内部验证 AUC 为 0.56, 外部验证 AUC 为 0.61, 模型较为稳定但预测效果有待提高。《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020, 北京)》也指出, 由于 CRC 及进展期结直肠肿瘤的发病率较低, 单独使用危险因素构建 CRC 筛查风险评分模型往往难以获得较好的预测效果^[6]。为了进一步提高模型预测效果, 一些研究尝试将流行病学信息与实验室检查结果相结合。FIT 是目前 CRC 筛查应用最广泛的粪便检测方法, 具有方便、快捷、经济等优点, 也是与风险评分系统结合的首选实验室指标。如 Chen 等^[40]通过随机对照实验发现使用风险评估模型与 FIT 相结合的筛查策略可以保证较高的参与率, 且相比单独使用 FIT 可以获得更高的 AN 诊断率。Sekiguchi 等^[45]将 8 分风险评分模型与 FIT 联合使用, 发现对进展期结直肠肿瘤诊断的灵敏度较单纯 FIT 诊断有所提高。Park 等^[46]则使用粪便血红蛋白浓度的平方根作为评分系统的重要风险指标, 模型验证 AUC 为 0.75 (95%CI: 0.73~0.78)。血液检测指标也是与评分系统结合的较好选择。如韩国的 SCS (Samsung Colorectal Screening) 评分^[47]在构建时除纳入流行病学因素外还纳入低密度脂蛋白、癌胚抗原等实验室检查结果。风险评分系统

与实验室检测结果的联合应用可能成为 CRC 筛查的发展趋势。

本研究也存在一些不足。第一,由于现实原因,本研究在推导人群中仅纳入了 2014—2015 年在徐州市进行城市癌症早诊早治项目问卷调查的居民信息,同时因为研究时间的限制,仅对推导人群受试对象进行了 6.5 年的被动随访。由于 CRC 发病率随随访时间增加呈上升趋势,继续延长随访时间可以获得更多 CRC 结局,有利于发现危险因素与 CRC 的关联及提升预测模型准确性。第二,由于城市癌症早诊早治项目问卷中未包含溃疡性结肠炎、阿司匹林、膳食纤维等变量,本研究未能对以上候选危险因素进行验证。第三,尽管本项目依托的城市癌症早诊早治项目在进行问卷调查时采用了整群抽样的方法,但参与问卷调查和结肠镜检查都是自愿的,可能会导致选择偏倚。

综上所述,基于性别、年龄、吸烟、BMI、一级亲属 CRC 家族史、食用红肉构建的 CRC 筛查风险预测模型可以帮助确定无症状人群中患 CRC 的风险,可作为开展大规模人群 CRC 筛查的本地化工具。但模型预测效果有待提高,流行病学信息与实验室检查结果的联合应用或可进一步提升预测效果。

参考文献:

- [1] 寻鲁宁,王冲,沈成凤,等. 1990—2019 年中国结直肠癌发病趋势分析及预测模型比较 [J]. 中国肿瘤,2023,32(4):279-286.
- [2] Zheng R,Zhang S,Zeng H,et al. Cancer incidence and mortality in China,2016 [J]. J Natl Cancer Cent,2022,2(1):1-9.
- [3] De Klerk CM,Wieten E,Lansdorp-Vogelaar I,et al. Performance of two faecal immunochemical tests for the detection of advanced neoplasia at different positivity thresholds: a cross-sectional study of the Dutch national colorectal cancer screening programme [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2019,4(2):111-118.
- [4] Buskermolen M,Cenin DR,Helsing LM,et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a microsimulation modelling study[J]. BMJ,2019,367:l5383.
- [5] Lauby-Secretan B,Vilahir N,Bianchini F,et al. The IARC perspective on colorectal cancer screening[J]. N Engl J Med,2018,378(18):1734-1740.
- [6] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020,北京)[J]. 中国肿瘤,2021,30(1):1-28.
- [7] National Cancer Center,China,Expert Group of the Development of China Guideline for the Screening,Early Detection and Early Treatment of Colorectal Cancer. China guideline for the screening,early detection and early treatment of colorectal cancer (2020,Beijing) [J]. China Cancer,2021,30(1):1-28.
- [8] Bretthauer M,Kaminski MF,Løberg M,et al. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med,2016,176(7):894-902.
- [9] Chen H,Li N,Ren J,et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. Gut,2019,68(8):1450-1457.
- [10] 陈宏达,李霓,任建松,等. 中国城市结直肠癌高危人群的结肠镜筛查依从性及其相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(3):231-237.
- [11] Chen HD,Li N,Ren JS,et al. Compliance rate of screening colonoscopy and its associated factors among high-risk populations of colorectal cancer in urban China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine,2018,52(3):231-237.
- [12] Sung JJY,Ng SC,Chan FKL,et al. An updated Asia Pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening[J]. Gut,2015,64(1):121-132.
- [13] Wong MCS,Lam TYT,Tsoi KKF,et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects[J]. Gut,2014,63(7):1130-1136.
- [14] Sung JJY,Wong MCS,Lam TYT,et al. A modified colorectal screening score for prediction of advanced neoplasia: a prospective study of 5744 subjects [J]. J Gastroenterol Hepatol,2018,33(1):187-194.
- [15] Kim DH,Cha JM,Shin HP,et al. Development and validation of a risk stratification-based screening model for predicting colorectal advanced neoplasia in Korea [J]. J Clin Gastroenterol,2015,49(1):41-49.
- [16] Sekiguchi M,Kakugawa Y,Matsumoto M,et al. A scoring model for predicting advanced colorectal neoplasia in a screened population of asymptomatic Japanese individuals [J]. J Gastroenterol,2018,53(10):1109-1119.
- [17] 孔蕴馨,董栋,卓朗,等. 三种结直肠癌筛查评分模型在

- 徐州市人群中诊断效果的验证与比较 [J]. 中国肿瘤, 2021, 30(11):813-819.
- Kong YX, Dong D, Zhuo L, et al. Comparison of three risk assessment models for colorectal cancer screening in Xuzhou[J]. China Cancer, 2021, 30(11):813-819.
- [16] Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects[J]. Gut, 2011, 60(9):1236-1241.
- [17] 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.
- Dai M, Shi JF, Li N, et al. Design and expected target of early diagnosis and treatment project of urban cancer in China[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2013, 47(2):179-182.
- [18] Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a Meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(23):2765-2778.
- [19] Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(12):1940-1949.
- [20] Akter S, Islam Z, Mizoue T, et al. Smoking and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 population-based cohort studies in Japan[J]. Int J Cancer, 2021, 148(3):654-664.
- [21] Ye P, Xi Y, Huang Z, et al. Linking obesity with colorectal cancer: epidemiology and mechanistic insights[J]. Cancers, 2020, 12(6):1408.
- [22] Shaw S, Berry S, Thomson J, et al. Gut mucosal microbiome signatures of colorectal cancer differ according to BMI status[J]. Front Med, 2022, 8:800566.
- [23] WCRF/AIRC. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the third expert report [R]. London: World Cancer Research Fund International, 2018.
- [24] Pan XF, He M, Yu C, et al. Type 2 diabetes and risk of incident cancer in China: a prospective study among 0.5 million chinese adults [J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(7):1380-1391.
- [25] Mehraban Far P, Alshahrani A, Yaghoobi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(30):4278-4291.
- [26] Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, et al. Effects of family history on relative and absolute risks for colorectal cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(13):2657-2667. e9.
- [27] Han MA, Zeraatkar D, Guyatt GH, et al. Reduction of red and processed meat intake and cancer mortality and incidence: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(10):711-720.
- [28] Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium [J]. Diabetologia, 2017, 60(6):1022-1032.
- [29] Ali Khan U, Fallah M, Tian Y, et al. Personal history of diabetes as important as family history of colorectal cancer for risk of colorectal cancer: a nationwide cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(7):1103-1109.
- [30] McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 146(3):861-873.
- [31] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(6):639-645.
- [32] Bopanna S, Ananthakrishnan AN, Kedia S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2017, 2(4):269-276.
- [33] Hidayat K, Zhou H, Shi B. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Nutr Rev, 2020, 78(1):1-18.
- [34] Bosetti C, Santucci C, Gallus S, et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019 [J]. Ann Oncol, 2020, 31(5):558-568.
- [35] Guo CG, Ma W, Drew DA, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer among older adults [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(3):428-435.
- [36] Huang J, Fang YJ, Xu M, et al. Carbohydrate, dietary glycaemic index and glycaemic load, and colorectal cancer risk: a case-control study in China [J]. Br J Nutr, 2018, 119(8):937-948.
- [37] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2018, 142(9):1748-1758.
- [38] Wang J, Li Z, Zhu Y, et al. Utility of the Asia-Pacific Colorectal Screening scoring system and the presence of metabolic syndrome components in screening for sporadic colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20:11394-11399.

- [39] Jiang W, Li W, Li Q, et al. Validation of Asia-Pacific Colorectal Screening score for asymptomatic participants and outpatients in Northwest District of China [J]. Digestion, 2020, 101: 484–491.
- [40] Chen H, Lu M, Liu C, et al. Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening: interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (TARGET-C)[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115: 1264–1274.
- [41] Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U. S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 307–323.
- [42] Provenzale D, Ness RM, Llor X, et al. NCCN guidelines insights: colorectal cancer screening, version 2. 2020[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2020, 18: 1312–1320.
- [43] Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021 [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116: 458–479.
- [44] Sung JJY, Chiu HM, Lieberman D, et al. Third Asia-Pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening and postpolypectomy surveillance[J]. Gut, 2022, 71(11): 2152–2166.
- [45] Sekiguchi M, Kakugawa Y, Ikematsu H, et al. Risk stratification score improves sensitivity for advanced colorectal neoplasia in colorectal cancer screening: the Oshima Study Workgroup [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(3): e00319.
- [46] Park CH, Jung YS, Kim NH, et al. Usefulness of risk stratification models for colorectal cancer based on fecal hemoglobin concentration and clinical risk factors [J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(6): 1204–1211.
- [47] Yang HJ, Choi S, Park SK, et al. Derivation and validation of a risk scoring model to predict advanced colorectal neoplasm in adults of all ages [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(7): 1328–1335.

《中国肿瘤》关于作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

(1)首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

(2)所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

(3)文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

(4)对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

(5)参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

(6)校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

(7)由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。