

结直肠癌风险评估模型的研究进展

王淑芳, 任荣荣, 张星玮, 杨云生

解放军总医院 消化内科, 北京 100853

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是目前临床最常见的恶性肿瘤之一。早期筛查是降低 CRC 发病率和死亡率、提高预后的关键措施。风险评估模型能够将一般风险人群进行风险分层, 从而提供不同的筛查方案。好的风险评估模型能有效提高 CRC 的检出率, 同时减少不必要的资源浪费。本文对 CRC 风险评估模型进行了综述, 简要介绍其实用性和评估效能。

关键词: 结直肠癌; 危险因素; 风险评估模型

中图分类号: R 735.3 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)04-0385-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.026

网络出版时间: 2017-02-28 17:00 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170228.1700.004.html

Progress of risk assessment model for colorectal cancer

WANG Shufang, REN Rongrong, ZHANG Xingwei, YANG Yunsheng

Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: YANG Yunsheng. Email: sunny301ddc@126.com

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors. Early screening is the key measure to reduce the morbidity and mortality of colorectal cancer and improve its prognosis. Risk assessment model can be used to stratify the risk population in order to provide different screening programs. A good risk assessment model can effectively improve the detection rate of CRC and reduce unnecessary waste of medical resources. Here we will review the risk assessment models for CRC, and briefly introduce their practicality and efficiency.

Keywords: colorectal cancer; risk factors; risk assessment model

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 起源于结直肠黏膜上皮, 是临床最常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发生率在世界范围内居恶性肿瘤第3位, 在美国和欧洲是肿瘤相关性死亡的第2大肿瘤^[1]。随着居民生活方式的改变, 我国CRC的发病率和死亡率也呈明显上升趋势。目前, 我国CRC的死亡率居恶性肿瘤的第4位^[2]。目前研究认为, 大部分CRC由结肠息肉进展而来, 尤其是腺瘤样息肉^[3]。研究显示, 由腺瘤样息肉进展为早期癌症需要7~12年, 而患有腺瘤样息肉及早期CRC患者常无任何临床表现, 出现症状后常已处于癌症进展期。因此, 对CRC的早期筛查尤为重要。研究显示, 定期进行CRC早期筛查, 其癌症的发病率可降低76%~90%, 死亡率可降低60%^[4]。但这一方式成本高、阳性检出率相对较低, 是一种较大的资源浪费。如果能对全体人群进行风险分层, 对高风险人群进行进一步体检筛查, 则其阳性检出率会大幅度提高, 筛查成本将大幅度降低。因此, 对全体人群进行CRC风险分层, 设计预测CRC风险的评估模型或评分系统, 是一项非常值得探索的研究。目前国外已有较多预测CRC的风险评估模型, 国内也有少

数类似研究。为了加深对已有的CRC风险评估模型的了解, 本文对目前国内外的CRC风险评估模型或风险评分系统进行综述介绍。

1 结直肠癌的危险因素

结直肠癌的病因迄今尚未明确, 但国内外学者对其危险因素的研究较为深入。20世纪70年代, Burkitt提出CRC形成的“纤维假说”, Wynder提出“动物脂肪假说”, 指出饮食习惯是CRC发病的一个重要因素。近年的研究认为, CRC的发生是多种因素共同作用的结果, 包括遗传、环境、饮食、生活习惯以及肠道微生物。

年龄是CRC明确危险因素, 其发病率随年龄增长而增加。有研究发现, 我国CRC的发生率在40岁以下人群中较低, 在40岁以上人群中随年龄增长快速增加, 85岁以上人群CRC的发生率达高峰且未见下降^[5]。流行病学资料显示, 男性的CRC发病风险高于女性, 男性发病率和死亡率为女性的1.2~1.3倍, 且其发病增长趋势更为显著^[6]。CRC的发病率与CRC家族史的相关性已得到循证医学支持, CRC被认为是一种具有明显遗传倾向的恶性肿瘤, 研究显示CRC患者无症状同胞兄弟姐妹发生CRC的风险显著增加^[7]。目前研究认为, 某些基因突变使CRC的风险明显增加, 包括错配修复基因 (mismatch repair, MMR) 中的MLH1、MSH2、MSH6和PMS2基因, 以及肿瘤抑制基因APC、碱基切除修复基因MUTYH、STK11(LB1)、BMPRI1A和PTEN基因^[8]。携带任何突变基因的人CRC的发生率为30%~100%, 而一般风险人群CRC发生率仅有5%^[9]。

收稿日期: 2016-12-21

基金项目: 北京市科技计划重大专项 (SCW 2012-17)

Supported by Science and Technology Major Project of Beijing (SCW 2012-17)

作者简介: 王淑芳, 女, 在读博士, 副主任医师。Email: wangshufang2006@aliyun.com

通信作者: 杨云生, 男, 主任医师, 博士生导师。Email: sunny301ddc@126.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是CRC明确的危险因素。研究认为,20%的IBD患者在发病10年内发生CRC,其发生CRC的风险是正常人的2~4倍^[10]。我国一项多中心研究显示,病程10年、20年和30年的IBD患者发生CRC的累积风险分别为1.15%、3.56%和14.36%^[11]。

饮食习惯和生活方式也与CRC的发病关系密切。流行病学资料显示,饮酒、吸烟、肥胖和缺乏体力活动是CRC发病的潜在发病因素;高脂肪、低纤维素饮食以及油炸、腌制、红肉、偏咸饮食可增加CRC的发病率,高纤维饮食、奶及其制品等是结直肠癌的保护因素^[12-13]。

糖尿病与CRC的相关性也得到研究证实,其机制可能与血中高胰岛素、高胰岛素样生长因子-1以及糖尿病单核苷酸多态性等有关^[14-15]。一项队列研究显示,糖尿病患者CRC风险明显升高,且独立于性别、家族史等因素^[16]。除此之外,Meta分析显示,肠息肉史、阑尾炎史、胆囊疾病史、腹泻便秘史、血便黏液便史、情绪自我调节能力差、精神创伤史等也是CRC的危险因素^[13]。

2 结直肠癌的风险评估模型

有效的CRC风险评估模型较单纯根据临床依据的筛查准确性更高,并可以指导临床医生决定CRC的筛查模式及筛查频率,同时可减少非高危人群进行不必要筛查造成的资源浪费。目前CRC的风险评估模型多样,评估效力各异,而一个好的评估模型需要经过独立人群的验证。下面对已经过验证的常见CRC风险评估模型进行介绍。

2.1 亚太CRC筛查风险评分系统 2011年亚太地区多个国家的11个城市完成了一项前瞻性、多中心研究,纳入2752名无症状人群进行结肠镜筛查,并通过860名受检者的随访确定了CRC危险因素,进而建立了CRC风险评分系统(亚太CRC筛查评分系统)。该评分系统根据年龄、性别、家族史和是否吸烟4个因素将受检者分为低、中、高危3个水平。用该评分系统对剩余的1892名受检者进行验证,发现根据此评分系统划分的中危和高危人群实际发生肿瘤的比例是低危人群的2.6和4.3倍,但该项研究风险分层准确率尚显不足,有待更大样本研究的验证^[17]。2014年亚太CRC筛查共识指出,年龄、性别、CRC家族史、吸烟、肥胖是亚太地区CRC和进展期腺瘤的危险因素,根据这些危险因素设定的亚太风险评分,可作为亚太地区进展期结肠肿瘤高危人群的筛查工具,适用于亚太地区无症状人群的CRC筛查^[18]。2016年3月,美国《胃肠病学》杂志发表一项前瞻性、多中心研究,制订了新的CRC亚太评分系统,该研究纳入了12个亚太国家和地区的5657例40岁以上无症状人群,建立了一项基于年龄、性别、家族史和吸烟史4个危险因素的评分系统。根据该评分系统,将患者分为低、中、高风险3个等级,高风险人群进一步接受结肠镜检查,低风险和中风险人群则接受粪便免疫组化检测,如阳性则进一步进行结肠镜检查。根据结肠镜检查结果,低风险人群中发现晚期肿瘤患病率为1.5%、中风险人群为5.1%、高风险人群为10.9%。该评分系统可以简单有效地对无症状人群进行结直肠癌和高危腺瘤的风险分级,减少了粪便免

疫组化及结肠镜检查率,提高了CRC的筛查效率^[19]。

我国2014年发表的一项研究结果采用基于年龄、性别、家族史、吸烟史、体质量指数(body mass index, BMI)和自诉糖尿病6项因素预测CRC风险的评分系统对患者进行风险分级,分为高危和低危两个水平,推荐高危患者进行结肠镜检查,低危患者进行粪便隐血检查或血清标记物检查。该项研究收集了2008-2012年在香港地区进行结肠镜检查的中国人,对其中随机抽取的2000例人群进行结肠镜检查(包括腺瘤、进展期腺瘤、结直肠癌)独立风险因子的评估,并根据显著风险因素建立0~6分的评分系统,再通过另外的3220例筛查人群进行验证。结果发现,在验证人群中,低危人群和高危人群的结直肠癌患病率分别为27.1%和44.6%,高危人群结直肠癌的实际患病率是低危人群的1.65倍^[20]。该CRC评分系统是基于中国人的实际情况所建立,对中国人CRC的危险分层具有指导意义,有助于中国人筛查方案的选择。

2.2 哈佛癌症风险指数模型 哈佛癌症风险指数(Harvard cancer risk index)是基于生活方式及常规体检资料所建立的癌症风险评估模型,由哈佛癌症风险工作小组提出^[21]。其具体步骤:通过查阅大量文献确定所评估癌症的主要危险因素,对其危险因素进行赋值,并根据哈佛癌症风险指数的公式计算个体发病的相对危险度,最后计算其发病的绝对风险。目前,已有多项CRC研究对此模型进行了验证^[22-23]。研究发现,该风险评估模型有较好的实用性,且对女性有较好的预测度,但对低风险的男性则会过度评估^[22]。根据哈佛癌症风险指数,Emmons等^[23]开发了计算机模型工具(Harvard colorectal cancer risk assessment and communication tool for research),用于评估CRC的相对风险和绝对风险,并对风险感知、忧虑水平和使用满意度进行定性评估;评估结果认为计算机模型工具有助于纠正哈佛癌症风险指数的误判,应用该模型评估感知不准确人群,超过一半的人纠正了风险感知,而对照组仅12%。

2.3 MMR风险评估模型(MMRpro) MMRpro是基于CRC的遗传因素所建立的风险评估模型,通过基因及年龄相关的CRC风险因素来预测一般风险人群携带突变基因的可能性^[24]。但MMRpro在建立模型时所采用的家族史因素仅追溯到二级亲属,而且未包括占MMR基因突变15%的PMS2。另外,该模型并没有将环境相关的风险因素纳入进去。因此,MMRpro有较多的限制因素,能否很好地预测CRC仍有待验证。目前,尚无一个基因风险预测模型能将CRC复杂的遗传易感基因全部囊括,即使是高突变的CRC易感基因最多也只能涵盖50%的家族聚集^[25]。

2.4 Imperiale's模型 Imperiale等^[26]进行的一项横断面研究,纳入1995年9月-2001年6月进行第1次结肠镜筛查的≥50岁人群,通过收集前1994例患者的信息,总结出3个显著风险因素变量(年龄、性别和远端结肠发现病变),并建立基于这3个风险因素的进展期近端结肠肿瘤(包括≥1cm的腺瘤或有一个含绒毛组织、重度不典型增生及癌)预测模型,并用1031例患者进行验证。结果显示,低危组人

群(占验证人群的47%)实际患进展期近端结肠肿瘤的风险仅为0.4%;该预测模型检测出92%进展期近端结肠肿瘤人群,能够减少40%的结肠镜筛查。该预测模型在验证人群中显示了较好的预测度,但因其建立和验证均根据来自于同一纳入标准的人群,是否适用于其他人群尚需验证。

2.5 Freedman's模型 Freedman等^[27]通过病例对照研究,建立了包括相对风险和归因风险参数的CRC绝对风险预测模型。该模型分为男性模型和女性模型,男性模型风险因素包括过去10年内息肉史、一级亲属有CRC家族史、阿司匹林和非甾体抗炎药(NSAID)使用史、吸烟史、BMI、休闲时间体力活动情况以及蔬菜摄入情况。女性模型风险因素包括结肠镜检查史、息肉史、一级亲属CRC家族史、阿司匹林和非甾体抗炎药使用史、BMI、休闲时间体力活动情况、蔬菜摄入史、激素替代治疗史以及绝经状态的雌激素暴露史。Park等^[28]通过一项前瞻性队列研究对Freedman's模型进行了验证。该研究对约260 000例筛查患者进行平均6.9年随访,鉴定出2 092例男性和832例女性CRC患者,结果发现Freedman's结直肠癌风险预测模型对男性和女性患者均有较好的预测。但该模型对有CRC家族史的人群存在过度评估,其CRC的预测数值为35%,高于CRC实际观测数值;另外,该预测模型低估了有结肠镜筛查史但无息肉的男性人群患CRC的风险。

3 疑似结直肠癌转诊优先级标准及预测模型

除了风险评估模型外,对于CRC优选系统或转诊优先级标准的研究也较为多样,这些优选标准主要针对有症状的疑似CRC患者。两周等待转诊指南(TWW)是由英国国家卫生系统(National Health System, NHS)提出,并由英国国家临床技术研究所(National Institute of Clinical Excellence, NICE)更新至2015版^[29]。CRC的TWW指南指出以下情况需纳入转诊途径:年龄 ≥ 40 岁伴无诱因体质量减轻和腹痛,或年龄 ≥ 50 岁伴无诱因直肠出血,或年龄 ≥ 60 岁伴无诱因缺铁性贫血或排便习惯改变,或粪便隐血阳性。TWW是基于临床症状建立的评估和转诊系统,其实际遵守情况并不乐观,且其特异性较低,导致癌症检出率较低,医院转诊量持续增长。有研究显示,通过TWW评估仅有24%的CRC被检出,且无证据显示CRC可以在早期阶段被诊断^[30]。一项评估TWW检出准确性的研究显示,TWW针对结直肠癌检出的敏感度与特异度分别为92%和42%,阳性预测值为14%,阴性预测值为3%^[31]。该研究认为TWW是一种具有较低特异性和变量敏感度的诊察手段,并且其应用受到诸多本地环境的制约。苏格兰大学联合指南网络(The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)转诊标准在TWW基础上进行优化调整,增强了CRC的检出敏感性(SIGN 82.5%, TWW 61.9%),但其特异性较TWW差(42.7% vs 65.2%)^[32]。

除了转诊优先级标准,一些研究针对疑似CRC患者建立了相关预测模型。Adelstein等^[33]基于问卷调查收集的患者症状、人口学情况以及疾病史,建立了CRC诊察的ROC曲线预测模型。英国埃克赛特大学癌症预测模型(cancer prediction in exeter, CAPER)和布里斯托-伯明翰等

式(Bristol-Birmingham equation)是另两个较为常见的CRC评分系统。前者是基于初级医疗的病例对照研究,后者则由大量初级医疗数据产生,两个评分系统均较英国国家临床技术研究所的TWW系统更优^[34]。由此可见,基于症状和体征的优先转诊标准在CRC的诊断中发挥的作用有限,增加人口统计学变量及分析数据后其预测指标更有效。

4 结语

对CRC一般风险人群进行准确的风险分层,从而接受不同的筛查方案,对于CRC的早期诊断、提高CRC检出率及预后、避免医疗资源不必要的浪费至关重要。目前CRC风险评估模型多样,但绝大多数基于本地区人群资料建立,对本地区以外人群的预测能力不佳或缺少本地区以外人群的验证。另外,有些风险评估模型较为复杂,在临床应用的可行性和实用性差,导致其应用范围和实际遵守率较低。因此,设计可简单操作、基于不同地区、不同人种的风险评估模型,是今后CRC风险预测的重点。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-E386.
- 2 郑莹, 龚杨明. 上海地区人群大肠癌筛查的研究和实践 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22 (2): 86-89.
- 3 Sung J. Does fecal occult blood test have a place for colorectal cancer screening in China in 2006? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (2): 213-215.
- 4 Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63 (4): 546-557.
- 5 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003 ~ 2007年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21 (3): 179-182.
- 6 柏愚, 杨帆, 马丹, 等. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京) [J]. *胃肠病学*, 2015, 20 (6): 345-365.
- 7 Ng SC, Lau JY, Chan FK, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (3): 544-550.
- 8 Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, et al. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83 (12): 1643-1645.
- 9 Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118 (5): 829-834.
- 10 Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. Aga medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138 (2): 738-745.
- 11 Gong W, Lv N, Wang B, et al. Risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in China: a multi-center retrospective study [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57 (2): 503-507.
- 12 Yusof AS, Isa ZM, Shah SA. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a systematic review of cohort studies (2000-2011) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (9): 4713-4717.
- 13 邵红梅, 冯瑞, 朱红, 等. 中国人群结直肠癌危险因素 Meta分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22 (2): 174-177.
- 14 Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (7): 2546-2551.
- 15 Cheng I, Caberto CP, Lum-Jones A, et al. Type 2 diabetes risk

- variants and colorectal cancer risk : the Multiethnic Cohort and PAGE studies [J] . *Gut*, 2011, 60 (12) : 1703–1711.
- 16 Jiang Y, Ben Q, Shen H, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J] . *Eur J Epidemiol*, 2011, 26 (11) : 863–876.
- 17 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.
- 18 Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening [J] . *Gut*, 2015, 64 (1) : 121–132.
- 19 Chiu HM, Ching JY, Wu KC, et al. A Risk-Scoring system combined with a fecal immunochemical test is effective in screening High-Risk subjects for early colonoscopy to detect advanced colorectal neoplasms [J] . *Gastroenterology*, 2016, 150 (3) : 617–625.e3.
- 20 Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects [J] . *Gut*, 2014, 63 (7) : 1130–1136.
- 21 Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, et al. Harvard report on cancer prevention volume 4 : Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention [J] . *Cancer Causes Control*, 2000, 11 (6) : 477–488.
- 22 Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the harvard cancer risk index : a prediction tool for individual cancer risk [J] . *J Clin Epidemiol*, 2004, 57 (4) : 332–340.
- 23 Emmons KM, Wong M, Puleo E, et al. Tailored computer-based cancer risk communication : correcting colorectal cancer risk perception [J] . *J Health Commun*, 2004, 9 (2) : 127–141.
- 24 Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome [J] . *JAMA*, 2006, 296 (12) : 1479–1487.
- 25 Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR) – deficient and MMR-stable tumors [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (1) : 356–361.
- 26 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer [J] . *Ann Intern Med*, 2003, 139 (12) : 959–965.
- 27 Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27 (5) : 686–693.
- 28 Park Y, Freedman AN, Gail MH, et al. Validation of a colorectal cancer risk prediction model among white patients age 50 years and older [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27 (5) : 694–698.
- 29 National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer : recognition and referral [R/OL] . <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
- 30 Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services : a systematic literature review [J] . *BMC Health Serv Res*, 2006, 6 : 43.
- 31 Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care : systematic review and meta-analysis [J] . *Bmj*, 2010, 340 : c1269.
- 32 Cubiella J, Salve M, Díaz-Ondina M, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients : comparison with Nice and SIGN referral criteria [J] . *Colorectal Dis*, 2014, 16 (8) : O273–O282.
- 33 Adelstein BA, Macaskill P, Turner RM, et al. The value of age and medical history for predicting colorectal cancer and adenomas in people referred for colonoscopy [J] . *BMC Gastroenterol*, 2011, 11 : 97.
- 34 Marshall T, Lancashire R, Sharp D, et al. The diagnostic performance of scoring systems to identify symptomatic colorectal cancer compared to current referral guidance [J] . *Gut*, 2011, 60 (9) : 1242–1248.