

结直肠癌疾病自然史模型研究的系统综述： 体系分类、参数分析及推荐构建我国人群 特异性模型

李志芳 黄慧瑶 石菊芳 郭春光 邹霜梅 刘成成 王洋 王乐 朱松林
吴寿岭 代敏

100021 北京, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 城市癌症早诊早治项目办公室(李志芳、黄慧瑶、石菊芳、郭春光、邹霜梅、刘成成、王洋、王乐、朱松林、代敏), 腹外科(郭春光), 病理科(邹霜梅); 063000 唐山, 开滦总医院肿瘤科(李志芳), 员工健康保障中心(王洋、吴寿岭); 410006 长沙, 湖南省肿瘤医院肿瘤防治研究办公室(朱松林)

李志芳、黄慧瑶同为第一作者

通信作者: 石菊芳, Email: shijf@cicams.ac.cn; 吴寿岭, Email: drwusl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.024

【摘要】 **目的** 系统了解全球结直肠癌疾病自然史模型研究, 为构建我国人群结直肠癌疾病自然史模型及开展相关干预方案提供参考。**方法** 检索PubMed 1995—2015年结直肠癌自然史模型研究, 摘录汇总癌前病变及癌症分期的分类系统及对应转归概率, 指标主要为1年进展或消退概率的中位数(M)值。**结果** 最终纳入24篇文献, 其中多数(22篇)采用马尔可夫模型。腺瘤分类系统包括按风险高低(9篇)和腺瘤大小(13篇, 细化为两种)。(1)基于风险分类系统的研究显示, 从健康发展为低风险腺瘤其1年概率的 $M=0.016\ 0(0.002\ 2\sim 0.020\ 0)$, 低风险进展为高风险腺瘤和高风险进展为结直肠癌概率的 M 值分别为 $0.020(0.002\sim 0.177)$ 和 $0.044(0.005\sim 0.063)$ 。(2)7篇以腺瘤10 mm为界的模型文献提示, 由“健康”发展为 <10 mm腺瘤的1年概率 $M=0.016\ 7(0.015\ 0\sim 0.037\ 0)$, <10 mm腺瘤发展为 ≥ 10 mm的概率 $M=0.020(0.015\sim 0.035)$ 。(3)6篇以腺瘤 ≤ 5 、 $6\sim 9$ 及 ≥ 10 mm(微小、小及大)为分界的文献中, 由“健康”发展为微小腺瘤概率的 $M=0.013(0.009\sim 0.019)$, 微小腺瘤成为小腺瘤和小腺瘤成为大腺瘤概率的 M 值分别为 $0.043(0.020\sim 0.085)$ 和 $0.044(0.020\sim 0.125)$ 。结直肠癌分期系统主要包括癌灶范围分类(LRD, 10篇)和Dukes'分期(7篇), TNM分期研究仅3篇, 其参数更有限。个别文献提供了“锯齿状腺瘤路径”及其参数。**结论** 目前全球结直肠癌疾病自然史模型研究文献有限, 且多将“腺瘤”设置为癌前病变类型, 而按“腺瘤风险”的分类与我国临床及大型癌症筛查项目一致, 文献常见的癌症分期系统较难与我国主要使用的TNM系统数据对接, 后期参数确定还需结合结直肠癌其他分期系统进行转换。

【关键词】 结直肠肿瘤; 腺瘤; 自然史; 转移概率

基金项目: 北京希望马拉松专项基金(LC2012YF44); 国家自然科学基金青年基金(81402740); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20131106120014); 国家重大公共卫生服务项目——城市癌症早诊早治项目(CanSPUC)

A systematic review of worldwide natural history models of colorectal cancer: classification, transition rate and a recommendation for developing Chinese population-specific model Li Zhifang, Huang Huiyao, Shi Jufang, Guo Chunguang, Zou Shuangmei, Liu Chengcheng, Wang Yang, Wang Le, Zhu Songlin, Wu Shouling, Dai Min

Program Office for Cancer Screening in Urban China (Li ZF, Huang HY, Shi JF, Guo CG, Zou SM, Liu CC, Wang Y, Wang L, Zhu SL, Dai M), Abdominal Surgery (Guo CG), Department of Pathology (Zou SM), National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; Department of Oncology (Li ZF), Health Center for Staff (Wang

Y, Wu SL), Kai-Luan Hospital, Tangshan 063000, China; Office for Cancer Control and Research, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410006, China (Zhu SL)

Li Zhifang and Huang Huiyao are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding authors: Shi Jufang, Email: shijf@cicams.ac.cn; Wu Shouling, Email: drwusl@163.com

[Abstract] Objective To review the worldwide studies on natural history models among colorectal cancer (CRC), and to inform building a Chinese population-specific CRC model and developing a platform for further evaluation of CRC screening and other interventions in population in China. **Methods** A structured literature search process was conducted in PubMed and the target publication dates were from January 1995 to December 2014. Information about classification systems on both colorectal cancer and precancer on corresponding transition rate, were extracted and summarized. Indicators were mainly expressed by the medians and ranges of annual progression or regression rate. **Results** A total of 24 studies were extracted from 1 022 studies, most were from America ($n=9$), but 2 from China including 1 from the mainland area, mainly based on Markov model ($n=22$). Classification systems for adenomas included progression risk ($n=9$) and the sizes of adenoma ($n=13$, divided into two ways) as follows: 1) Based on studies where adenoma was risk-dependent, the median annual transition rates, from 'normal status' to 'non-advanced adenoma', 'non-advanced' to 'advanced' and 'advanced adenoma' to CRC were 0.016 0 (range: 0.002 2–0.020 0), 0.020 (range: 0.002–0.177) and 0.044 (range: 0.005–0.063), respectively. 2) Median annual transition rates, based on studies where adenoma were classified by sizes, into <10 mm and ≥ 10 mm ($n=7$), from 'normal' to adenoma <10 mm, from adenoma <10 mm to adenoma ≥ 10 mm and adenoma ≥ 10 mm to CRC, were 0.016 7 (range: 0.015 0–0.037 0), 0.020 (range: 0.015–0.035) and 0.040 0 (range: 0.008 5–0.050 0), respectively. 3) Median annual transition rates, based on studies where adenoma, were classified by sizes into diminutive (≤ 5 mm), small (6–9 mm) and large adenoma (≥ 10 mm) ($n=6$), from 'normal' to diminutive adenoma, 'diminutive' to 'small', 'small' to 'large', and large adenoma to CRC were 0.013 (range: 0.009–0.019), 0.043 (range: 0.020–0.085), 0.044 (range: 0.020–0.125) and 0.033 5 (range: 0.030–0.040), respectively. Staging system of CRC mainly included LRD (localized/regional/distant, $n=10$), Dukes' ($n=7$) and TNM ($n=3$). When using the LRD classification, the median annual transition rates from 'localized' to 'regional' and 'regional' to 'distant' were 0.28 (range: 0.20–0.33) and 0.40 (range: 0.24–0.63), respectively. Under the Dukes' classification, the median annual transition rates appeared as 0.583 (range: 0.050–0.910), 0.656 (range: 0.280–0.720) and 0.830 (range: 0.630–0.865) from Dukes' A to B, B to C and C to Dukes' D, respectively. Again, when using the TNM classification, very limited transition rate was reported. Serrated pathway was only described in one study. **Conclusions** Studies on the natural history model of colorectal cancer was still limited worldwide. Adenoma seemed the most common status setting for precancer model, and the risk-dependent classification for adenoma was consistent with the most commonly used system in clinical practice as well as major cancer screening programs in China. Since the staging systems of cancers varied, and shortage of transition rates based on TNM classification (commonly used in China), there will be a challenge for building Chinese population-specific natural history model of colorectal cancer, information from other classification systems could be conditionally applied.

[Key words] Colorectal neoplasms; Adenoma; Natural history; Transition rate

Funding programs: Beijing Hope Run Special Fund (LC2012YF44); National Natural Science Foundation of China (81402740); Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (20131106120014); National Key Public Health Program of China—Cancer Screening Program in Urban China (CanSPUC)

结直肠癌包括结肠癌、直肠癌和肛门癌。我国结直肠癌发病率和死亡率上升速度较快^[1]。筛查可明显降低结直肠癌死亡率^[2-3]，了解结直肠癌的疾病自然史发展过程有助于制定和筛选经济有效的筛查干预措施。近年来国际范围关注结直肠癌筛查效果的研究较多，包括基于实际筛查人群的随访研究和基于模型的疾病自然史及成本效果评价^[4-5]。与人群研究相比，模型研究可同时模拟多种干预，无需随访研究所需的长期时间和财力投入，因此较多用于癌症筛查效果评价。目前我国在结直肠癌筛查方面

的效果和经济学评价仍然有限，特别是模型研究^[6]。本研究重点关注全球范围的结直肠癌模型研究，以了解其疾病自然史状态设置、参数转归情况、与我国常用结直肠癌疾病分类的衔接情况等，最终提出构建我国人群特异性结直肠癌自然史模型的框架建议。

资料与方法

1. 检索策略：以“colorectal neoplasms”[MeSH Terms] AND cost [Title/Abstract]) AND Screening [Title/Abstract]为检索式在PubMed文献库中检索，

发表日期限定于1995年1月1日至2015年12月31日。初检获得1 022篇,阅读题目和摘要排除不相关文献867篇,初筛纳入文献155篇;精读全文,按照以下标准排除131篇文献:①未报告模型结构68篇;②报告模型结构但无具体参数值46篇;③模型结构及参数值重复17篇,最终纳入24项研究^[7-30]。经初步检索以及专业背景了解,发现国内目前有关结直肠癌疾病自然史的模型研究较少,故未在中文库展开系统检索。

2. 数据处理:结直肠癌自然史模型差异主要体现在模型结构,即具体健康或疾病状态设置,以及不同状态间的进展或消退的概率。本文数据摘录按以下3项原则:①文献基本信息包括发表年份、研究人群、覆盖/模拟人数、筛查年龄、筛查技术和频率、模型构建技术,以及具体调试目标、基线参数来源、敏感性分析参数类型等;②模型状态及系统确认应遵循从正常组织至癌前病变,癌前病变至癌及其分期的分区,逐一确认常见的健康状态设置体系;③基于确认的常见模型状态体系,构建细化状态间进展和消退概率数据库并摘录整理。本文以多篇文献系列转归概率的中位数为最终指标,并提供相应数据的最小值和最大值。原始文献中若同时有不同时间跨度的概率数据,则优先摘录1年转归数据。最终结合我国结直肠癌及其腺瘤常用分类系统、文献模型的通用性和创新性、参数信息可获得性等因素,以示意图形式给出推荐的我国人群特异性结直肠癌自然史模型。

结 果

1. 文献基本信息:最终纳入24篇采用模型构建技术研究的文献,主要分布于美国(9篇)^[7-8,14,16-20,22]、英国(4篇)^[13,15,25,30]和法国(3篇)^[11,21,26]等发达国家,亚洲数量较少,中国人群仅有2篇^[12,27],包括大陆人群1篇^[27]。其中主要发表于2008年(4篇)和2010年(5篇)。结直肠癌筛查起始年龄多设定在 ≥ 50 岁(19篇)。其中22篇文献的研究采用马尔可夫模型,采用贝叶斯模型^[20]和其他模型^[30]各一篇。14篇文献在研究中做了模型调试,最常见的目标为腺瘤进展概率(7篇)、癌症发病率(6篇)和癌症进展概率(6篇),其次为癌症死亡率和腺瘤发病率。21篇文献开展了敏感性分析,测试变量主要为成本、筛查技术准确性和筛查参与率(表1)。

2. 健康/疾病状态及体系:21篇文献在模型中设置“健康”状态,其余的研究直接从“腺瘤”状态开

始^[11,18,21];所有文献均设有“腺瘤”和“癌症”健康状态;除1项研究外其余均设有“死亡”状态^[28],其中11项研究进一步区分了“结直肠癌死亡”和“其他死因死亡”,9项研究未明确分类,3项研究仅考虑了“结直肠癌死亡”^[7,12,27]。健康状态间转归概率数据来源多样,包括原创性流行病学研究(18篇)、权威或官方数据(15篇)、团队自身项目积累数据(2篇)以及其他模型数据或假设数据(2篇),见表1。其中有研究认为75%~85%^[8,16,24,29],甚至100%的结直肠癌是由腺瘤发展而来^[20],为此本文归纳分析常见腺瘤及结直肠癌的细化状态及参数。

3. 结直肠腺瘤疾病自然史细化状态体系及参数:纳入文献的腺瘤分类系统主要是依据腺瘤风险(9篇)^[7,9,13,15,21-22,25,27,30]和仅按腺瘤大小进行分类,其中后者又多见依据腺瘤 < 10 或 ≥ 10 mm(7篇)^[10-12,16,22-24]和 $\leq 5, 6 \sim 9$ 及 ≥ 10 mm(6篇)^[8,10,13,15,19,21]两种分类。

(1)依据腺瘤风险分类:有6篇文献的研究是将腺瘤分为低风险和高风险^[7,9,13,15,25,30],其中Frazier等^[7]明确定义高风险腺瘤为直径 ≥ 10 mm或含有绒毛成分;2篇文献将腺瘤分为进展期和非进展期(进展期定义为直径 ≥ 10 mm或组织学有高度异型增生或绒毛膜成分)^[22,27],另1篇则细分为低风险和进展期腺瘤^[21](表2)。上述9篇文献中转归参数可概括为:从“健康”发展为低风险腺瘤1年概率 $M=0.016 0$ (0.002 2~0.020 0),低风险腺瘤进展为高风险腺瘤概率 $M=0.020$ (0.002~0.177),高风险腺瘤进展为结直肠癌的概率 $M=0.044$ (0.005~0.063)。此外,关于腺瘤的消退,仅Heitman等^[22]在研究中明确进展期和非进展期腺瘤可逆转为“健康”状态,但未给出参数值。

(2)仅依据腺瘤大小(< 10 或 ≥ 10 mm)分类:以腺瘤10 mm为分界的7篇文献中有6篇^[10-12,16,23-24]提供了转归概率(表3)。即由“健康”发展为 < 10 mm腺瘤的1年概率 $M=0.016 7$ (0.015 0~0.037 0),腺瘤 < 10 mm发展为 ≥ 10 mm的概率 $M=0.020$ (0.015~0.035), ≥ 10 mm腺瘤发展为结直肠癌的概率 $M=0.040$ (0.009~0.050)。

(3)仅依据腺瘤大小($\leq 5, 6 \sim 9$ 及 ≥ 10 mm,微小/小/大)分类:该分类的6篇文献^[14,17,19-20,26,28]得到以下转归参数,由“健康”发展为 ≤ 5 mm(微小)腺瘤的概率 $M=0.013$ (0.009~0.019),微小腺瘤发展为6~9 mm(小)腺瘤的概率 $M=0.043$ (0.020~0.085),小腺瘤发展为 ≥ 10 mm(大)腺瘤的概率 $M=0.044$

表1 结直肠癌疾病自然史模型研究纳入文献的基本信息

第一作者、发表年份	模型构建技术	研究人群	覆盖/模拟人数(万)	年龄(岁)	筛查策略方案(次/年)	结直肠癌自然史模型涉及状态		参数来源 ^b
						健康	腺瘤/肠癌分期	
Frazier ^[7] 2000	马尔可夫	美国	-	50~85	FOBT/DCBE 1/5; FSIG 1/5; COL1/10;	健康	LRD	1, 1, 3
Vijan ^[8] 2001	马尔可夫	美国	-	≥50	无筛查; FSIG; FOBT; FSIG + FOBT; COL(未标明)	健康	LRD	1, 2, 1, 3
Leshno ^[9] 2003	马尔可夫	以色列	-	50~79	COL 单次或 1/10; FOBT 1/1 + FSIG 1/5; FOBT 1/1; F-DNA 1/1	健康	LRD	3, 1
O'Leary ^[10] 2004	马尔可夫	澳大利亚	-	55~64	FSIG 1/10; COL 1/10; FOBT 1/1 或 1/2	健康	Dukes'	1, 2, 1, 3
Berchi ^[11] 2004	马尔可夫	法国	16.5	50~74 至 70~94	COL 1/2; FOBT 1/2	-	Dukes'	3, 1, 3
Wu ^[12] 2006	马尔可夫	中国台湾	-	50~75	F-DNA 1/3 或 1/5 或 1/10; FOBT 1/1; FSIG 1/5; COL 1/10	健康	临床前期早/晚期; 临床早/晚期	1, 1, 3, 5
Tappenden ^[13] 2007	马尔可夫	英国	10	≥30	FOBT 1/2; FSIG 1/1	健康	Dukes'	1, 2, 1, 3
Pickhardt ^[14] 2007	马尔可夫	美国	10	50~80	CTC, OC, FSIG(未标明)	健康	早/晚期	3, 1, 3
Macafee ^[15] 2008	马尔可夫	英国	70.53/66.46	41~50/未标明	FOBT 1/2	健康	LRD	3, 1, 3
Parekh ^[16] 2008	马尔可夫	美国	-	50~100	F-DNA 1/3; FOBT/FIT 1/1; COL 1/10	健康	LRD	3, 1, 3
Hassan ^[17] 2008	马尔可夫	美国	10	50~100	COL 或 胶囊内镜 1/10	健康	LRD	1, 2, 1, 3
Pickhardt ^[18] 2008	马尔可夫	美国	10	≥60	CTC 1/3; COL 单次	-	LRD	3, 1, 4
Pickhardt ^[19] 2009	马尔可夫	美国	10	65~80	无筛查; OC 1/10; CTC 1/5 或 1/10	健康	LRD	1, 2, 1, 3
Rutter ^[20] 2010	贝叶斯	美国	10	≥50	COL(未标明)	健康	临床前期及临床期	1, 2, 1, 2, 3
Heresbach ^[21] 2010	马尔可夫	法国	10	≥50	CTC 1/10(50, 60, 70 岁); FOBT 1/2 (50~74 岁)	-	TNM	1, 2, 1, 3
Heitman ^[22] 2010	马尔可夫	美国	10	50~64; 65~75	FOBT/FIT 1/1; F-DNA 1/3; FSIG/CTC 1/5; COL 1/10;	健康	TNM	1, 2, 1, 4
Di Bidino ^[23] 2010	马尔可夫	意大利	1	>50	FOBT/DCBE/COL/FSIG(未标明)	健康	Dukes'	3, 1, 3
Ladabaum ^[24] 2010	马尔可夫	西班牙	-	40~85	COL 1/5 或 1/10	健康	LRD	3, 1, 3
Whyte ^[25] 2011	马尔可夫	英国	-	30~100	FOBT(未标明)	健康	临床前期及临床期; Dukes'	1, 2, 2, 3
Hassan ^[26] 2011	马尔可夫	法国	10	≥50	COL 1/10; FSIG/胶囊内镜 1/5 或 1/10; FOBT/FIT 1/2	健康	LRD	1, 2, 1, 3
Wang ^[27] 2012	马尔可夫	中国	10	50~80	F-DNA 单次或 1/10	健康	早/晚期	1, 1, 5
Greuter ^[28] 2014	微观模拟	荷兰	2	20~90	FIT 1/2; COL 单次	健康	TNM	NA, 1, 3
Ouakrim ^[29] 2014	马尔可夫	澳大利亚	1	50~90	FOBT 50, 55, 60, 65 岁各 1 次或 1/2; COL 1/5 年或 1/10	健康	Dukes'	1, 2, 1, 3
Whyte ^[30] 2014	未特指数学模型	英国	7	30~100	FOBT 1/2; FOBT 阳性 COL 随访	健康	临床前期及临床期/Dukes'	1, 2, 1, 3

注: FOBT: 粪便隐血试验, DCBE: 双对比钡剂灌肠, FSIG: 可弯曲乙状结肠镜检查, F-DNA: 粪便 DNA 检测, CTC: CT 结肠成像术, OC: 光学结肠镜, FIT: 粪便免疫化学试验, LRD: 局限性、区域性、转移性、分期系统; - 为无相应数据; NA: 未涉及自然史参数设置; *1 = 死于结直肠癌, 2 = 死于其他疾病, 3 = 未细化, 4 = 基于团队自身/筛查项目/临床试验数据的再次处理, 5 = 权威或官方数据库 (SEER or Cancer Registry), 4 = 之前其他模型, 5 = 假设

表2 结直肠癌腺瘤疾病自然史参数——依据腺瘤风险分类

第一作者、发表年份	研究人群	健康			低风险腺瘤		高风险腺瘤		参数来源 ^d
		低风险腺瘤	肠癌	死亡	低风险腺瘤	死亡	肠癌	死亡	
Frazier ^[7] 2000	美国	-	NA	NA	0.02(0.01~0.04) ^e	NA	0.05(0.02~0.10) ^e	NA	1
Leshno ^[9] 2003	以色列	NA	NA	NA	0.002	NA	0.005(0.002~0.100) ^e	NA	1
Tappenden ^[13] 2007	英国	0.016	NA	-	0.021 2	-	0.032 6	-	1
Macafee ^[15] 2008	英国	细化年龄别概率 ^a	NA	NA	0.02	NA	0.05	NA	1
Heresbach ^[21] 2010	法国	NA	NA	NA	0.015	-	男0.039/女0.044	-	1
Heitman ^[22] 2010	美国	0.02(0.01~0.03)	-	-	0.019(0.02~0.03) ^e	-	0.048(0.030~0.070) ^e	-	1, 2
Whyte ^[25] 2011	英国	细化年龄别概率 ^b	-	-	0.177(0.154~0.199) ^e	-	0.022 5(0.017 4~0.036 4) ^e	-	1
Wang ^[27] 2012	中国	0.002 2(0.001 4~0.003 0) ^c	NA	NA	0.057(0.005~0.11) ^e	NA	0.063(0.029~0.150) ^e	NA	1
Whyte ^[30] 2014	英国	30岁:0.021; 50岁:0.020; 70岁:0.045; 100岁:0.011	0.000 04	-	30岁:0.009; 50岁:0.008; 70岁:0.008; 100岁:0.004	-	30岁:0.029; 50岁:0.025; 70岁:0.054; 100岁:0.115	-	2, 3

注: *50~岁组为0.005, 55~岁组为0.006 5, 60~岁组为0.008, ≥65岁组为0.009 5; ^b30岁为0.001 9(0.000 3~0.003 6)、40岁为0.001 0(0.000 4~0.002 6)、50岁为0.005 3(0.003 0~0.006 8)、60岁为0.011 0(0.007 1~0.015 7)、70岁为0.015 6(0.009 1~0.015 3)、80岁为0.001 9(0.001 1~0.012 6)、90岁为0.004 6(0.001 7~0.014 3)、100岁为0.007 4(0.000 8~0.012 9); ^e括号外、内数值分别为进展概率M值及95%CI; ^d1=原创流行病学文献, 2=基于团队自身/筛查项目/临床试验数据的再次处理, 3=之前其他模型; -文中有影响状态设置但未提供相应数据; NA: 文中自然史未设置该状态

表3 结直肠癌腺瘤疾病自然史参数——仅依据腺瘤大小(<10或≥10 mm)分类

第一作者、发表年份	研究人群	健康			<10 mm 腺瘤		≥10 mm 腺瘤		参数来源 ^b
		<10 mm 腺瘤	de-novo 肠癌	死亡	<10 mm 腺瘤	死亡	肠癌	死亡	
O'Leary ^[10] 2004	澳大利亚	0.013 3	0.000 07	NA	0.03	NA	0.05	NA	1, 2
Berchi ^[11] 2004	法国	-	NA	-	0.02(0.01~0.04) ^e	-	0.008 5(0.004 3~0.017 0) ^e	-	1
Wu ^[12] 2006	中国台湾	细化年龄别概率 ^a	NA	NA	0.034 6(0.017 3~0.069 2) ^e	NA	0.021 5(0.010 8~0.043 0) ^e	NA	1, 2, 3
Parekh ^[16] 2008	美国	0.011~0.019	-	-	0.015	-	0.05	-	1
Di Bidino ^[23] 2010	意大利	0.02	-	0.068 1	0.02	0.068 1	0.05	0.068 1	1, 2
Ladabaum ^[24] 2010	西班牙	0.017~0.057	-	-	0.015	-	0.03	-	1, 2

注: *50岁为0.008 36(0.004 18~0.016 70)、55岁为0.009 90(0.004 95~0.019 80)、60岁为0.011 60(0.005 78~0.023 10)、65岁为0.013 30(0.006 67~0.02670)、70岁为0.015 20(0.007 61~0.030 40); ^b1=原创流行病学文献, 2=权威或官方数据库, 3=假设; ^e括号外、内数值分别为进展概率M值及95%CI; -文中有影响状态设置但未提供相应数据; NA: 文中自然史未设置该状态

(0.020~0.125), 大腺瘤发展为结直肠癌的概率M=0.034(0.030~0.040)。Greuter等^[28]的模型假设大腺瘤需经过进展期腺瘤(≥10 mm或有绒毛膜成分/高度异型增生)路径发展为癌, 并假设腺瘤可逆转至

“健康”, 小腺瘤至微小腺瘤、大腺瘤至小腺瘤的1年消退概率分别为0.0~0.6和0.0~0.4^[28]。还有1篇文献假设各健康状态均有死于结直肠癌的风险(表4)^[20]。

4. 结直肠癌疾病自然史细化状态体系及参数:

表4 结直肠癌腺瘤疾病自然史参数——仅依据腺瘤大小(≤5、6~9及≥10 mm)分类

第一作者、发表年份	研究人群	健康		微小腺瘤 (≤5 mm)	小腺瘤 (6~9 mm)	大腺瘤 (≥10 mm)	参数来源 ^b
		微小腺瘤	de-novo 肠癌	小腺瘤	大腺瘤	肠癌	
Pickhardt ^[14] 2007	美国	NA	0.000 10~0.000 93	0.020 0 (0.000 2~0.078 0)	0.020 0 (0.000 2~0.078 0)	0.0300 (0.000 3~0.130 0)	1
Hassan ^[17] 2008	美国	-	0.000 08~0.000 16	0.020 0~0.040 0 (0.000 2~0.078 0)	0.020 0~0.040 0 (0.000 2~0.078 0)	0.030~0.044 (0.01~0.10)	1, 2
Pickhardt ^[19] 2009	美国	-	0.000 4~0.001 6	0.030 0~0.040 0 (0.000 2~0.078 0)	0.030 0~0.0440 (0.000 2~0.078 0)	0.04 (0.02~0.08)	1, 2
Rutter ^[20] 2010	美国	0.013(0.009~0.019)	NA	0.061 (0.040~0.078)	0.051 (0.043~0.061)	临床前期0.015(0.011~0.019), 临床期0.002 (0.000~0.004)	1, 2
Hassan ^[26] 2011	法国	-	0.000 08~0.000 16	0.05 (0.03~0.07)	0.07 (0.05~0.09)	局限性癌0.02~0.04 (0.01~0.07)	1
Greuter ^[28] 2014	荷兰	男性 ^a , 女性:0.55~0.60	NA	0.03~0.14	0.05~0.20	NA	1

注: 仅Rutter等给出健康及微小、小、大腺瘤停留在本状态概率及死亡率; 仅Greuter等给出小腺瘤至微小腺瘤、大腺瘤至小腺瘤的回退概率, 分别为0.0~0.6和0.0~0.4; 括号内数值为95%CI; ^a细化年龄别概率: 20~岁组为0.002~0.004, 40~岁组为0.005~0.008, 50~岁组为0.013~0.019, 55~岁组为0.019~0.025, 60~岁组为0.024~0.030, 65~岁组为0.026~0.033, 70~岁组为0.028~0.036, 75~90岁组为0.030~0.039; ^b1=原创流行病学文献, 2=权威或官方数据库; -文中有影响状态设置但未提供相应数据; NA: 文中自然史未设置该状态

除了个别研究将结直肠癌笼统分为早期和晚期^[14,27]或临床前期和早晚期^[12,20]外,最常见的分期系统主要有按癌灶范围(局限性/区域性/转移性癌)(10篇^[7-9,15-19,24,26])、Dukes'分期(7篇^[10-11,13,23,25,29-30])和TNM分期(3篇^[21-22,28])。

(1)按癌灶范围分期系统:10篇文献的结果概括为局限性癌进展为区域性癌的概率 $M=0.28$ (0.20~0.33),区域性癌进展为转移癌的概率 $M=0.40$ (0.24~0.63),见表5。

(2)按Dukes'分期系统:7篇以Dukes'分期的模型中有5篇^[10,13,23,25,29]提供转归概率。即Dukes'A期进展为B期、B期进展为C期和C期进展为D期的概率 M 值依次约为 0.583 (0.050~0.910)、0.656 (0.280~0.720)和0.830(0.630~0.865),见表6。

(3)按TNM分期系统:仅2篇提供了具体数值^[21-22],其中Heresbach等^[21]的模型由I期向II期、II期向III期、III期IV期癌的进展概率分别为0.30、0.45和0.50。

5. de novo路径:除常见的“腺瘤-癌”路径,纳入文献中有5篇提及“de novo路径”^[14,17,19,26,28]。其中Greuter等^[28]定义该路径为从“正常内皮”或“健康”直接进展成癌,其余4篇^[14,17,19,26]虽无明确定义,但提供的进展概率分别为0.0004~0.0016、0.0001~0.0009、0.0008~0.0016和0.0008~0.0016。

此外,还有2项研究虽然未明确提出“de novo路径”,但给出了“正常内皮”至Dukes'A期癌的进展概率,分别为0.00007和0.00004^[10,30]。

6. 其他疾病状态系统及参数:24篇文献中有1项模型研究(Greuter等^[28])认为15%的结直肠癌来自于锯齿状病变(包括无蒂锯齿状腺瘤和增生性息肉),但只有无蒂锯齿状腺瘤有转化成癌的可能。该研究提供了细化年龄别健康至锯齿状病变的概率,小锯齿状病变(<10 mm)进展为大锯齿状病变(≥10 mm)的概率为0.012~0.028;只有增生性息肉有消退的可能:小增生性息肉(<10 mm)转归至正常内皮、大增生性息肉(≥10 mm)转归至小增生性息肉(<10 mm)的概率分别为0.0~0.1和0.3~0.4^[28]。

7. 年龄别参数:纳入24篇文献的年龄别转归概率信息少且可比性低。其中依据腺瘤风险分类的报道仅3篇:Macafee等^[15]在2008年给出了每年龄组相差5岁共4个年龄段(50~54、55~59、60~64和≥65岁)数据;而来自同一团队不同年份的研究也有差异:Whyte等^[25]在2011年提供了30~100岁每个年龄组相差10岁的8个年龄组数据,2014年的报道则整合为30、50、70和100岁的4个年龄点数据^[30](表2)。依据腺瘤大小<10或≥10 mm和≤5、6~9及≥10 mm分类的研究均仅有1项研究提供了年龄别参数,前者为50~70岁间每组相差5岁共5个

表5 结直肠癌不同分期进展参数——依据癌灶范围分类

第一作者、发表年份	研究人群	局限性癌		区域性癌		转移性癌 5年死亡	参数来源 ^d
		区域性癌	5年死亡	转移性癌	5年死亡		
Frazier ^[7] 2000	美国	0.28(0.10~0.50)	0.002 ^a	0.63(0.32~0.80)	0.032 ^a	0.566 ^a	1
Vijan ^[8] 2001	美国	-	0.105	-	0.351	0.917	1
Leshno ^[9] 2003	以色列	0.28(0.20~0.35)	0.002(0.001~0.004) ^b	0.63(0.50~0.70)	0.03(0.01~0.05) ^b	0.55(0.40~0.65) ^b	2
Macafee ^[15] 2008	英国	0.28	0.054 ^a	0.35	0.168 ^a	0.647 ^a	2
Parekh ^[16] 2008	美国	-	0.017 4	-	0.086	- ^c	1
Hassan ^[17] 2008	美国	0.33(0.25~0.10)	0.017(0.009~0.025)	0.40(0.20~0.60)	0.086(0.040~0.120)	- ^c	1
Pickhardt ^[18] 2008	美国	0.30(0.07~0.60)	-	0.60(0.15~0.90)	-	-	2, 3
Pickhardt ^[19] 2009	美国	0.33(0.25~0.10)	0.017(0.009~0.025)	0.40(0.20~0.60)	0.086(0.040~0.120)	- ^c	1,2
Ladabaum ^[24] 2010	西班牙	-	0.033	-	0.163	- ^c	1,2
Hassan ^[26] 2011 ^b	法国	0.2(0.1~0.3)	0.017(0.012~0.022)	0.24(0.12~0.36)	0.086(0.060~0.110)	- ^c	1

注: ^a1年死亡率; ^b括号内数值为95%CI; ^c原文无死亡率,仅给出平均生存年,均为1.9年; ^d1=权威或官方数据库,2=原创流行病学文献,3=之前其他模型;-文中有影响状态设置但未提供相应数据

表6 结直肠癌不同分期进展参数——依据Dukes'分期分类

第一作者、发表年份	研究人群	Dukes'A		Dukes'B		Dukes'C		Dukes'D		参数来源 ^d
		Dukes'B	5年死亡	Dukes'C	5年死亡	Dukes'D	5年死亡	5年死亡		
O'Leary ^[10] 2004	澳大利亚	-	0.17 ^a	-	0.26 ^a	-	0.54 ^a	1 ^a	1	
Tappenden ^[13] 2007	美国	0.583	0.00 ^b	0.656	0.01 ^b	0.865	0.06 ^b	0.389 ^b	2	
Bidino ^[23] 2010	意大利	0.05	0.07	0.28	0.070	0.63	0.10	0.634	1, 3	
Whyte ^[25] 2011 ^c	英国	0.91(0.73~0.97)	-	0.720(0.721~0.945)	-	0.830(0.607~0.919)	-	-	3	
Quakrim ^[29] 2014	澳大利亚	-	0.034 ^b	-	0.051 ^b	-	0.085 ^b	0.282 ^b	1	

注: ^a为10年死亡率; ^b为1年死亡率; ^c括号内数值为95%CI; ^d1=原创流行病学文献; 2=基于团队自身/筛查项目/临床试验数据的再次处理; 3=权威或官方数据库;-文中有影响状态设置但未提供相应数据

年龄段数据(表3)^[12],后者为20~90岁8个年龄段参数估计(表4)^[28]。

8. 我国人群特异性结直肠癌模型:综合考虑我国临床常规及现有大型癌症筛查项目常用分类系统的实情以及模型的通用性和创新性、参数信息的可获得性等因素,本研究初步推荐出我国人群特异性结直肠癌疾病自然史模型结构框架(图1)。

讨 论

对全球近10年结直肠癌疾病自然史模型研究汇总发现,目前该类型研究的文献报道数量有限。癌前病变的状态设置仍以腺瘤为主,但不同研究的细化设置有差异,缺少不同疾病状态间转归概率数据且提供的数据可比性一般。癌症分期系统表现多样,多以按癌灶范围和Dukes'分期系统常见,但目前我国临床多用TNM分期系统,这对构建我国人

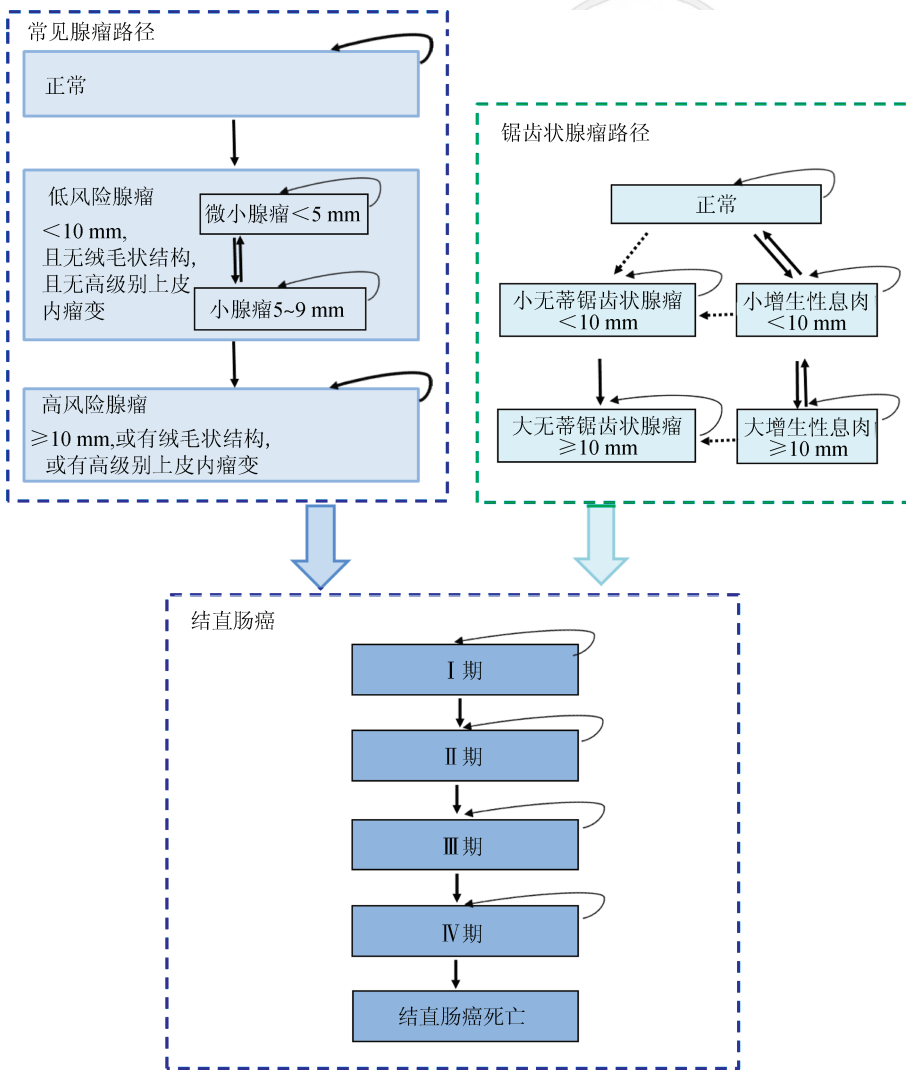
群特异性结直肠癌疾病自然史模型数据的对接提出挑战。

本研究存在局限性。因采集文献庞杂,在制定检索策略时仅关注了PubMed文献库,可能存在重要英文文献的漏检。由于摘录原始数据限制,本研究未能开展数据的整合分析。

对于结直肠癌的分类系统,尽管本研究纳入的文献较多使用癌灶范围及Dukes'分期系统,但在我国实际临床工作中,早期多使用LRD分类及Dukes'分期系统,近期常应用TNM分期^[31-32]。因此,若拟将本研究获得的参数与我国近期实际临床及大型结直肠癌筛查项目的疾病分类体系相对接,应优先考虑TNM分期系统。同时需要注意,本研究发现近10年全球结直肠癌疾病自然史模型研究文献中TNM分期转归参数有限,可能需要参考LRD分类系统的参数数据,在临床和病理专家指导下进行参数转换以获得近似估算值;此外也可收集归纳基于我国结直肠癌的TNM分期预后生存数据,将其转化以获得更稳定的TNM分期进展参数集。

腺瘤分类系统多样,本研究归纳得出的两类3种分类系统中,以“腺瘤风险”分类更综合全面(兼顾了腺瘤大小、形态学和组织病理学信息)。我国目前临床病理也多依照2010版《消化系统肿瘤WHO分类》^[33],其报告中也兼有以上信息,且我国农村和城市癌症早诊早治项目结直肠癌筛查技术方案中也综合考虑了腺瘤大小、形态和病理分型的“风险分类”^[31-32]。因此,我国实际临床及公共卫生项目实施中若使用本研究获得参数,应优先考虑“腺瘤风险”分类系统。

结直肠癌癌前病变还应有其他多种状态。尽管“锯齿状病变”路径报道较少,仍提示了研究方向,即



注:方框为健康/疾病状态,箭头为可能的发展/转归方向,虚线为尚不确定的方向;图内任何状态都有可能发生结直肠癌以外的死亡

图1 构建我国人群特异性结直肠癌自然史模型的结构

结肠直肠癌并非全部由腺瘤发展而来,故在建立整个结肠直肠癌疾病自然史模型中应予以参考^[28]。而“de novo 路径”则对筛查干预的意义不显著,构建模型时可不予考虑。

总之,今后的研究可参考本文推荐的我国人群特异性结肠直肠癌模型框架,以构建可对我国结肠直肠癌筛查方案进行精准评价的模型平台。更期待结肠直肠癌筛查队列大样本长期流行病学随访数据,不断优化模型。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 张玥,石菊芳,黄慧瑶,等. 中国人群结肠直肠癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(7): 709-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.07.010.
- [2] Zhang Y, Shi JF, Huang HY, et al. Burden of colorectal cancer in China [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(7): 709-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.07.010.
- [3] Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1570-1595. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.
- [4] Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. Ann Intern Med, 2002, 137(2): 132-141. DOI: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00015.
- [5] Gulliford MC, Bhattarai N, Charlton J, et al. Cost-effectiveness of universal strategy of brief dietary intervention for primary prevention in primary care: population-based cohort study and Markov model [J]. Cost Eff Resour Alloc, 2014, 12(1): 4. DOI: 10.1186/1478-7547-12-4.
- [6] Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, et al. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test [J]. Int J Technol Assessm Health Care, 2010, 26(1): 40-47. DOI: 10.1017/S026646230999078X.
- [7] 黄慧瑶,石菊芳,代敏. 中国大肠癌筛查的卫生经济学评价研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(8): 747-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.08.017.
- [8] Huang HY, Shi JF, Dai M. Research progress in health economic evaluation of colorectal cancer screening in China [J]. Chin J Prev Med, 2015, 49(8): 747-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.08.017.
- [9] Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, et al. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population [J]. JAMA, 2000, 284(15): 1954-1961. DOI: 10.1001/jama.284.15.1954.
- [10] Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, et al. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance [J]. Am J Med, 2001, 111(8): 593-601. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00977-9.
- [11] Leshno M, Halpern Z, Arber N. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in the average risk population [J]. Health Care Manag Sci, 2003, 6(3): 165-174. DOI: 10.1023/A:1024488007043.
- [12] O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(1): 38-47. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03177.x.
- [13] Berchi C, Bouvier V, Réaud JM, et al. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France [J]. Health Econom, 2004, 13(3): 227-238.
- [14] Wu GHM, Wang YM, Yen AMF, et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries [J]. BMC Cancer, 2006, 6(1): 136. DOI: 10.1186/1471-2407-6-136.
- [15] Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, et al. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England [J]. Gut, 2007, 56(5): 677-684. DOI: 10.1136/gut.2006.095109.
- [16] Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography [J]. Cancer, 2007, 109(11): 2213-2221.
- [17] Macafee DAL, Waller M, Whyne DK, et al. Population screening for colorectal cancer: the implications of an ageing population [J]. Br J Cancer, 2008, 99(12): 1991-2000. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604788.
- [18] Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(8): 697-712. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03632.x.
- [19] Hassan C, Zullo A, Winn S, et al. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer [J]. Endoscopy, 2008, 40(5): 414-421. DOI: 10.1055/s-2007-995565.
- [20] Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, et al. Clinical management of small (6- to 9-mm) polyps detected at screening CT colonography: a cost-effectiveness analysis [J]. Am J Roentgenol, 2008, 191(5): 1509-1516. DOI: 10.2214/AJR.08.1010.
- [21] Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, et al. CT colonography to screen for colorectal cancer and aortic aneurysm in the medicare population: cost-effectiveness analysis [J]. Am J Roentgenol, 2009, 192(5): 1332-1340. DOI: 10.2214/AJR.09.2646.
- [22] Rutter CM, Savarino JE. An evidence-based microsimulation model for colorectal cancer: validation and application [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(8): 1992-2002. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0954.
- [23] Heresbach D, Chauvin P, Grolier J, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(11): 1372-1379. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328333eaa71.
- [24] Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, et al. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation [J]. PLoS Med, 2010, 7(11): e1000370. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000370.
- [25] Di Bidino RD, Cicchetti A, Corio M, et al. Impact of technology overlapping: a case study on colorectal cancer screening [J]. Technol Health Care, 2010, 18(4/5): 303-315. DOI: 10.3233/THC-2010-0594.
- [26] Ladabaum U, Ferrandez A, Lanás A. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in high-risk Spanish patients: use of a validated model to inform public policy [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(11): 2765-2776. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0530.
- [27] Whyte S, Walsh C, Chilcott J. Bayesian calibration of a natural history model with application to a population model for colorectal cancer [J]. Med Decis Making, 2011, 31(4): 625-641. DOI: 10.1177/0272989X10384738.
- [28] Hassan C, Benamouzig R, Spada C, et al. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France [J]. Endoscopy, 2011, 43(9): 780-793. DOI: 10.1055/s-0030-1256409.
- [29] Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Repeat colonoscopy every 10 years or single colonoscopy for colorectal neoplasm screening in average-risk Chinese: a cost-effectiveness analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 1761-1766. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.5.1761.
- [30] Greuter MJE, Xu XM, Lew JB, et al. Modeling the adenoma and serrated pathway to colorectal cancer (ASCCA) [J]. Risk Anal, 2014, 34(5): 889-910. DOI: 10.1111/risa.12137.
- [31] Ouakrim DA, Boussioutas A, Lockett T, et al. Cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening in Australia [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 261. DOI: 10.1186/1471-2407-14-261.
- [32] Whyte S, Harman S. Effectiveness and cost-effectiveness of an awareness campaign for colorectal cancer: a mathematical modeling study [J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(6): 647-658. DOI: 10.1007/s10552-014-0366-6.
- [33] 李增山,李青. 2010 年版消化系统肿瘤 WHO 分类解读 [J]. 中国病理学杂志, 2011, 40(5): 351-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [34] Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system [J]. Chin J Pathol, 2011, 40(5): 351-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [35] 中国癌症基金会. 癌症早诊早治项目 [EB/OL]. [2016-03-15]. <http://www.cfchina.org.cn/list.php?catid=118>.
- [36] Cancer Foundation of China. Cancer screening program [EB/OL]. [2016-03-15]. <http://www.cfchina.org.cn/list.php?catid=118>.
- [37] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.018.
- [38] Dai M, Shi JF, Li N. The design and expectation of cancer screening program in urban China [J]. Chin J Prev Med, 2013, 47(2): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.018.

(收稿日期: 2016-08-22)
(本文编辑: 张林东)