

·创刊 40 周年·

多基因遗传风险评估指导肺癌个体化 筛查的前瞻性队列研究

朱猛¹ 吕筠² 余灿清² 黄艳倩¹ 马红霞¹ 靳光付¹ 郭彧³ 裴培³ 陈铮鸣⁴沈洪兵¹ 胡志斌¹ 李立明² 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组¹南京医科大学公共卫生学院流行病学系 211166; ²北京大学公共卫生学院/北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心 100191; ³中国医学科学院, 北京 100730; ⁴英国牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系 OX3 7LF
通信作者: 胡志斌, Email: zhibin_hu@njmu.edu.cn; 李立明, Email: lmlee@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 探索如何利用遗传风险评估, 制订个体化的肺癌筛查方案。**方法** 利用中国慢性病前瞻性研究(CKB)队列 10 个地区 100 615 例具有全基因组基因分型信息的样本, 根据前期课题组发表的 19 个遗传变异构建肺癌多基因遗传风险评估 PRS-19。以 55 岁且吸烟剂量 30 包/年人群的 5 年绝对发病风险为参考阈值, 在吸烟者和非吸烟者中分别计算不同遗传风险人群 5 年肺癌绝对发病风险随年龄和吸烟剂量的变化趋势, 并绘制 5 年绝对发病风险分布图, 从而判断不同遗传风险人群达到参考阈值时的理论年龄或吸烟剂量。根据上述结果给出不同遗传风险人群参加肺癌筛查起始年龄的具体建议。**结果** CKB 队列中 55 岁吸烟者, 当吸烟量为 30 包/年时, 5 年内发生肺癌的绝对风险为 0.67%。在吸烟者中, 随着遗传风险增加, 其 5 年绝对发病风险呈不断上升趋势, 对于高遗传风险人群应降低筛查起始年龄, 遗传风险最高的 1% 人群建议从 50 岁开始进行筛查; 若保持筛查起始年龄 55 岁不变, 则应在高遗传风险人群中降低吸烟剂量标准; 不管累积吸烟剂量为多少, 遗传风险最高的 1% 人群都应纳入肺癌筛查。在非吸烟者中, 高遗传风险人群同样具备筛查价值, 建议遗传风险最高的 1% 人群从 62 岁起进行肺癌筛查, 而对于遗传风险最低的 5% 人群, 当年龄达到 74 岁时才可达参考阈值。**结论** 对于不同遗传风险的个体, 可采用个体化的肺癌筛查方案, 对于高遗传风险的吸烟者可减小肺癌筛查起始年龄或吸烟剂量, 而我国高遗传风险的非吸烟者同样具备筛查价值。

【关键词】 多基因遗传风险评估; 绝对发病风险; 肺癌筛查; 分子流行病学**基金项目:** 国家重点研发计划(2018YFC1315002); 国家自然科学基金(81803306, 81521004, 81820108028, 81573238); 中国香港 Kadoorie Charitable 基金; 英国 Wellcome Trust (212946/Z/18/Z, 202922/Z/16/Z, 104085/Z/14/Z, 088158/Z/09/Z)

Polygenic risk score in personalized screening of lung cancer: a prospective cohort study in Chinese

Zhu Meng¹, Lyu Jun², Yu Canqing², Huang Yanqian¹, Ma Hongxia¹, Jin Guangfu¹, Guo Yu³, Pei Pei³, Chen Zhengming⁴, Shen Hongbing¹, Hu Zhibin¹, Li Liming², for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²School of Public Health, Peking University/Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness and Response, Beijing 100191, China; ³Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁴Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210107-00013

收稿日期 2021-01-07 本文编辑 李银鸽

引用本文: 朱猛, 吕筠, 余灿清, 等. 多基因遗传风险评估指导肺癌个体化筛查的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 376-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210107-00013.



Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom

Corresponding authors: Hu Zhibin, Email: zhibin_hu@njmu.edu.cn; Li Liming, Email: lmlee@bjmu.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To explore how to personalize lung cancer screening programs for prevention in Chinese populations based on individual genetic risk score. **Methods** We constructed the lung cancer polygenic genetic risk score (PRS-19) based on the 19 previously published genetic variations, using 100 615 participants with genotyping data from the China Kadoorie Biobank (CKB). Using the 5-year absolute risk of lung cancer in a population (55 years old with at least 30-pack-year history of smoking) as reference, the trend of 5-year absolute risk in different genetic risk groups was calculated in smokers and non-smokers, respectively. Distribution curves of 5-year absolute risk were also described to determine the theoretical age or smoking dose when different genetic risk groups reached the reference values. Given the overall findings, the specific start age for lung cancer screening were suggested for different genetic risk groups. **Results** The 5-year absolute risk of lung cancer was 0.67% in 55-year-old smokers with 30 packs per year in the CKB. Among smokers, 5-year absolute risk of participants increased as the genetic risk increased. Hence, it was recommended that people at high genetic risk should start screening earlier. For the highest genetic risk populations (the top 1% of PRS), the start age might be changed to 50 years old. If the start age remained at 55-year-old, the smoking dose should be set lowered in high genetic risk populations. For the highest genetic risk populations, they should be included in lung cancer screening regardless of the cumulative smoking exposure. Among nonsmokers, it was also valuable to screen people with high genetic risk, considering the start age of 62 for the highest genetic risk populations and 74 for the lowest genetic risk populations (the bottom 5% of PRS). **Conclusions** PRS-19 can be effectively used in developing lung cancer screening program for individualized prevention in China. For smokers with high genetic risk, the recommended starting age and smoking dose could be lowered for lung cancer screening, and non-smokers with high genetic risk could also be included in the screening programs.

【 Key words 】 Polygenic genetic risk score; Absolute risk; Lung cancer screening; Molecular epidemiology

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2018YFC1315002); National Natural Science Foundation of China (81803306, 81521004, 81820108028, 81573238); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong of China; Wellcome Trust in the UK (212946/Z/18/Z, 202922/Z/16/Z, 104085/Z/14/Z, 088158/Z/09/Z)

肺癌是全球负担最重的恶性肿瘤之一。据全球癌症统计报告估计,2018年全球新发肺癌病例约209万,占全肿瘤的11.6%,肺癌死亡病例约176万,占肿瘤相关死亡的18.4%^[1]。我国肺癌发病率较高,基于中国肿瘤登记中心数据显示,2015年我国预计新发肺癌78.7万例,其中男性52.0万例,女性26.7万例;肺癌死亡63.1万例,其中男性43.3万例,女性19.7万例;全球超过三分之一的肺癌发病和死亡发生在我国^[2]。肺癌是预后最差的恶性肿瘤之一,基于全球61个国家的预后数据显示,目前肺癌5年生存率仅有10%~20%^[3]。尽管在过去的几十年中,我国肺癌的诊疗水平取得了长足的进步,但目前肺癌预后仍然较差,5年生存率仅有23.8%^[4]。

提高肺癌的早诊率是进一步改善肺癌预后的关键。美国国家肺癌筛查试验(NLST)和荷兰-比利时肺癌筛查试验(NELSON)均表明,对肺癌高危

人群进行低剂量螺旋CT(LDCT)筛查,可以发现更多的早期肺癌患者,及时进行干预,降低肺癌死亡率^[5-6]。基于这些研究结果,目前多项国际指南及学会共识已将LDCT肺癌筛查写入推荐指南,指南中通常将高危人群界定为年龄55~74岁,吸烟≥30包/年,戒烟时间<15年;或年龄≥50岁,吸烟≥20包/年,合并一项额外的危险因素(除二手烟以外)^[7]。

前期研究中,本团队首次发现根据19个遗传变异位点建立的肺癌多基因遗传风险评分(PRS-19)可前瞻性预测个体的肺癌发病风险,与低遗传风险人群相比,高遗传风险人群在10年队列随访期间肺癌发病率增加了96%^[8]。然而,如何根据个体的遗传风险评分,制定个体化的肺癌筛查方案,目前尚无相关报道。因此,本研究拟基于中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB),系统探讨不同遗传风险人群的适宜筛查方案,进一步提高我国肺癌的诊疗水平。

对象与方法

1. 研究对象:本研究数据来自CKB项目于2004-2008年在中国10个地区开展的基线调查数据,包括5个城市地区和5个农村地区,详细介绍见参考文献[9-10]。本研究纳入的研究对象为既往未被诊断为肺癌且具有基因分型信息的100 615名研究对象。

2. 研究内容:根据问卷调查获得研究对象的一般人口社会学信息(年龄、性别、文化程度、居住地区等)、病史家族史信息(肿瘤病史、慢性阻塞性肺疾病史和肿瘤家族史)、以及详细的吸烟信息(吸烟状态、起始吸烟年龄、每天吸烟支数和戒烟时长);通过体格检查获得研究对象的身高、体重、以及肺功能等信息;使用项目组自主设计的Affymetrix Axiom® CKB array 芯片进行基因分型,经过系统质量控制后使用IMPUTE4和IMPUTE2软件进行全基因组基因型填补。

填补后基因组数据库中,使用PLINK2提取rs17038564、rs2293607、rs11375254、rs13167280、rs401681、rs2517873、rs3817963、rs1853837、rs5879422、rs4236709、rs10429489、rs35201538、rs4573350、rs12265047、rs55768116、rs11610143、rs1200399、rs77468143、rs200595745共19个肺癌遗传易感位点的基因型信息,根据每个遗传位点的效

应 $\ln(OR)$ 加权求和后计算个体的肺癌多基因遗传风险评分PRS-19(表1)^[8]。

3. 研究方案:参考国际肺癌筛查的高危人群界定标准,在CKB队列中计算55岁、吸烟量为30包/年人群未来5年发生肺癌的绝对发病风险,并以此作为参考界值;在吸烟人群中,在吸烟量保持30包/年不变的前提下,计算不同遗传风险人群达到该界值的最低年龄,以此作为建议的筛查起始年龄;同时计算若保持筛查起始年龄55岁不变,不同遗传风险人群达到该临界值的最低吸烟剂量。尽管目前尚无针对非吸烟人群的筛查建议,但是考虑到我国非吸烟人群发病率不断增加,我们计算了不同遗传风险的非吸烟者未来5年发生肺癌的绝对风险,并据此评估我国非吸烟人群是否具有纳入筛查的价值。最后,根据上述结果给出不同遗传风险人群参加肺癌筛查起始年龄的具体建议。

4. 统计学分析:本研究的统计分析在吸烟者和非吸烟者中分别进行,使用rstm2 R包的柔性参数生存模型(flexible parametric survival models)计算不同条件下研究对象5年内肺癌发病的绝对风险,调整年龄、性别、居住地区、个人肿瘤史、肿瘤家族史、慢性阻塞性肺疾病史、BMI、1秒最大呼气量、以及详细的吸烟信息^[11]。根据研究对象遗传风险评分的99%、95%、90%、80%、50%、20%、10%、5%、1%将研究对象分为不同遗传风险人群,分别计算

表1 19个用于构建肺癌遗传风险评分的遗传变异信息

遗传变异	染色体	位置	等位基因	频率	OR值(95%CI)
rs17038564	2p14	65496058	A>G	0.19	1.11(1.05~1.16)
rs2293607	3q26.2	169482335	C>T	0.45	1.12(1.08~1.17)
rs11375254	3q28	189343242	TA>T	0.51	1.21(1.16~1.26)
rs13167280	5p15	1280477	G>A	0.21	1.30(1.24~1.37)
rs401681	5p15	1322087	T>C	0.68	1.16(1.11~1.20)
rs2517873	6p21.3	29875992	G>A	0.04	1.20(1.07~1.34)
rs3817963	6p21.3	32368087	T>C	0.25	1.06(1.02~1.11)
rs1853837	6p21.1	41497035	C>A	0.34	1.15(1.10~1.2)
rs5879422	6q22.1	117784658	TTC>T	0.51	1.09(1.05~1.13)
rs4236709	8p12	32410110	A>G	0.18	1.17(1.11~1.23)
rs10429489	9p21.3	21787521	G>A	0.25	1.11(1.06~1.16)
rs35201538	9p13.3	33422488	CT>C	0.65	1.10(1.06~1.15)
rs4573350	9q33.2	124955115	C>T	0.26	1.09(1.05~1.14)
rs12265047	10q25.2	114487925	A>G	0.28	1.14(1.10~1.19)
rs55768116	11q23.3	118108331	A>C	0.45	1.13(1.08~1.17)
rs11610143	12q13.13	52349071	G>C	0.70	1.07(1.02~1.11)
rs1200399	14q13.1	35293185	T>C	0.49	1.11(1.06~1.15)
rs77468143	15q21.1	49376624	G>T	0.80	1.08(1.03~1.13)
rs200595745	17q24.2	65915289	AAATAATAAT>A	0.62	1.12(1.08~1.17)

其 5 年肺癌绝对发病风险。使用 R 软件(版本号 3.5.1)进行数据分析及绘图。

结 果

1. 一般情况:队列中位随访时间为 10.4 年,期间新发肺癌患者 1 392 例。与未发生肺癌者比,新发肺癌患者平均年龄更高,男性、城市居住者、有肿瘤史和家族史者、慢性阻塞性肺疾病患者、吸烟者所占比例更高,而肺功能和 BMI 更小(表 2)。

表 2 CKB 队列新发肺癌组与未患肺癌组的基线情况

特征	肺癌组 (n=1 392)	非肺癌组 (n=99 223)	P 值
年龄(岁)	61.8±9.0	53.6±11.0	<0.001
性别(%)			<0.001
男	856(61.5)	42 142(42.5)	
女	536(38.5)	57 081(57.5)	
城乡(%)			<0.001
城市	672(48.3)	43 280(43.6)	
农村	720(51.7)	55 943(56.4)	
肺癌家族史(%)			<0.001
有	257(18.5)	16 101(16.2)	
无	1 135(81.5)	83 122(83.8)	
既往肿瘤史(%)			<0.001
有	10(0.7)	385(0.4)	
无	1 382(99.3)	98 838(99.6)	
既往肺气肿/气管炎史(%)			<0.001
有	127(9.1)	3 705(3.7)	
无	1 265(90.9)	95 518(96.3)	
吸烟状态(%)			<0.001
不吸烟	583(41.9)	65 444(66.0)	
吸烟	809(58.1)	33 779(34.0)	
吸烟包/年(%)			<0.001
<30	928(66.7)	87 165(87.8)	
≥30	464(33.3)	12 058(12.2)	
BMI(kg/m ²)	22.4±3.5	23.7±3.5	<0.001
1 秒最大呼气量(L)	1.9±0.7	2.2±0.7	<0.001

2. 不同遗传风险吸烟者的筛查起始年龄:基于 CKB 队列,当吸烟量为 30 包/年时,55 岁吸烟者在 5 年内发生肺癌的绝对风险为 0.67%(图 1)。若吸烟量为 30 包/年,对于遗传风险最高的 1% 人群,50 岁时 5 年绝对发病风险可达 0.67%;最高 5% 的人群,52 岁时 5 年绝对发病风险可达该阈值。而对于遗传风险最低的 1% 人群,年龄达到 60 岁时 5 年绝对发病风险才能达到 0.67%;最低 5% 的人群,59 岁时才能达到该阈值。

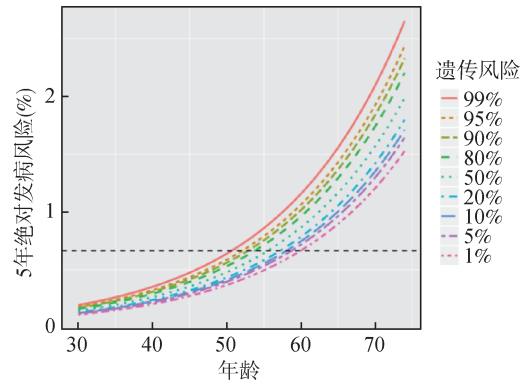


图 1 不同遗传风险吸烟人群 5 年绝对发病风险随年龄变化分布

3. 不同遗传风险吸烟者的累积吸烟剂量:若要求肺癌筛查年龄从 55 岁开始,对于遗传风险最高的 1% 人群,不管累积吸烟剂量为多少都应纳入肺癌筛查;而对于遗传风险最高的 5% 人群,当累积吸烟达到 9 包/年时即可纳入筛查。而对于遗传风险最低的 1% 人群,吸烟量达到 59 包/年,其 5 年绝对发病风险才可达到 0.67%;而最低 5% 的人群,吸烟量需要达到 51 包/年,其 5 年绝对发病风险才能达到筛查阈值(图 2)。

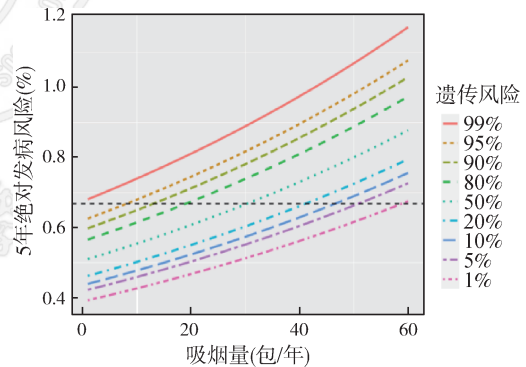


图 2 不同遗传风险人群 5 年绝对发病风险随吸烟剂量变化分布

4. 不同遗传风险非吸烟者的筛查起始年龄:尽管非吸烟者 5 年肺癌发病风险明显低于吸烟者,但是我们发现遗传风险最高的 1% 人群,即使不吸烟,当年龄达到 62 岁时肺癌的 5 年绝对发病风险可达 0.67%;对于遗传风险最高的 5% 人群,当达到 64 岁时肺癌的 5 年绝对发病风险即可达到筛查阈值。而对于遗传风险最低的 5% 人群,当年龄达到 74 岁,5 年绝对发病风险才能达到筛查阈值(图 3)。

5. 不同遗传风险人群肺癌个体化筛查建议:根据上述计算结果,绘制了不同遗传评分人群建议的肺癌筛查起始年龄分布图(图 4)。在吸烟者中,根

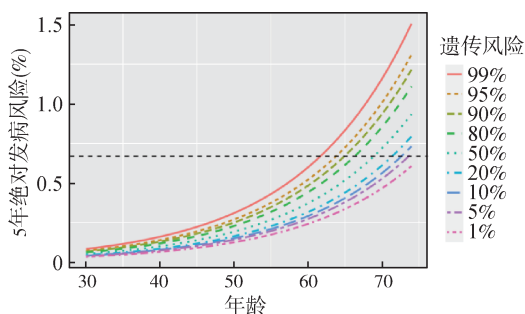


图3 不同遗传风险非吸烟人群5年绝对发病风险随年龄变化分布

据个体遗传风险评分的变化,建议筛查起始年龄从50~60岁不等。而对于我国非吸烟人群,若同样将5年绝对风险定为0.67%不变,则部分非吸烟人群同样具有筛查价值。对于遗传风险评分最高的10%人群,建议可在65岁前进行肺癌筛查;对于遗传风险评分在50%~90%的人群,建议筛查起始年龄在65~69岁之间;对于遗传风险评分在5%~50%的人群,建议筛查起始年龄在69~74岁之间;而对于遗传风险评分最低的5%人群,建议筛查起始年龄为74岁。

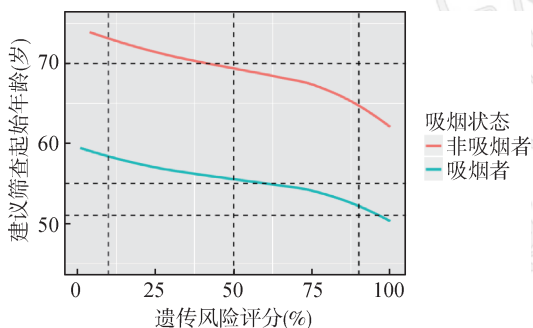


图4 不同遗传风险人群建议筛查起始年龄

讨 论

尽管国内外多项临床试验已经表明LDCT筛查可以降低肺癌死亡率,但是NLST试验后续分析表明,所有受试对象中风险最低的20%人群仅占筛查总获益的1%,而风险最高的60%人群占筛查总获益的88%^[12]。因此,根据个体的发病风险进行风险分层,制定个体化的筛查方案,是提高肺癌筛查效率的有效途径。本研究基于我国最大的前瞻性研究队列,系统评价了不同遗传风险人群的筛查方案,为优化我国肺癌筛查策略提供了参考。

目前我国将“年龄50~74岁,吸烟30包/年,且戒烟15年以内”作为肺癌高危人群定义的主要标

准^[13],但是吸烟与肺癌在欧美人群中的关联强度可达7~15,而在我国人群中仅有2~3^[14]。此外,在东亚地区(包括中国)超过三分之一的肺癌患者为非吸烟人群,且这一比例正呈逐年上升趋势。因此,在我国人群中开展肺癌筛查多中心临床试验,制定符合我国国情的高危人群界定标准,提供基于我国人群的临床试验证据极为重要且迫切。基于前瞻性队列的分析结果,有望为我国肺癌筛查临床试验的设计以及高危人群的定义提供参考,对于遗传高风险人群,可适当减小年龄或降低吸烟剂量作为入组标准。

非吸烟人群是否应纳入筛查是我们亟须解决的重要挑战之一。由于欧美人群中非吸烟肺癌发病率极低,因此国外的临床试验均未将非吸烟者纳入肺癌筛查。然而,包括我国在内的东亚国家近年来非吸烟人群肺癌发病率正呈逐年升高趋势,且非吸烟人群肺癌发病率显著高于欧美人群^[15]。基于CKB前瞻性队列研究,我们发现尽管我国非吸烟者的绝对发病风险显著低于吸烟者,但在遗传高风险人群中当年龄增加到>62岁时,5年绝对发病风险与55岁吸烟者相当,提示这部分人群同样具有纳入肺癌筛查的潜在价值。因此,在未来的肺癌筛查临床试验中,纳入高遗传风险的非吸烟者作为研究对象,有望提供适合我国国情的临床试验证据。

基于个人的危险/保护因素暴露信息,构建风险预测模型,预测其在未来一定的时间内发生某结局的概率,可以更加充分的利用多维变量信息,提升高危人群的富集效率。2017年,Tammemagi等^[16]在肺癌PLCOm2012预测模型的基础上,纳入了年龄、文化程度、肺癌家族史、BMI、慢性阻塞性肺疾病病史、胸部X线检查史以及吸烟信息构建了PanCan预测模型,并使用该模型募集了2 537例6年绝对风险>2%的人群进行肺癌筛查,经过5.5年随访,新发肺癌172例,肺癌发病率高达1 381/10万人年,显著的高于NLST(645/10万人年)。但无论是PLCOm2012预测模型还是PanCan预测模型仅纳入了肺癌家族史作为预测变量,而我们的研究表明,即使调整了肿瘤家族史信息,肺癌多基因遗传风险评分仍然是一个有效的预测指标。因此,纳入宏观预测变量和肺癌多基因遗传风险评分构建肺癌风险预测模型,有望进一步改善模型的预测效果,提升肺癌高危人群的富集能力。

综上所述,本研究基于中国最大的慢性病前瞻性研究队列,系统评价了肺癌多基因遗传风险评分

在未来肺癌筛查中的潜在应用价值。结果表明,对于不同遗传风险的个体,可采用个体化的肺癌筛查方案,对于高遗传风险的吸烟者,可减小肺癌筛查起始年龄或降低吸烟剂量;此外,高遗传风险的非吸烟者同样具有纳入肺癌筛查的价值。上述研究结果为建立适宜我国基本国情的肺癌筛查方案,富集肺癌筛查高危人群提供了重要参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢所有CKB项目的成员和现场调查员;感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和10个项目地区办公室的所有工作人员

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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [3] Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)33326-3.
- [4] 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): e555-567. DOI: 10.1016/s2214-109x(18)30127-x.
- [5] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *NEJM*, 2011, 365(5):395-409. DOI:10.1056/NEJMoa1102873.
- [6] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial[J]. *NEJM*, 2020, 382(6): 503-513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
- [7] Care CTFoPH. Recommendations on screening for lung cancer[J]. *CMAJ*, 2016, 188(6): 425-432. DOI: 10.1503/cmaj.151421.
- [8] Dai J, Lv J, Zhu M, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: a large-scale prospective cohort study in Chinese populations[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 881-891. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30144-4.
- [9] Chen Z, Lee L, Chen J, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC) [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [10] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究:研究方法和调查对象的基线特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001
- [11] Li LM, Lyu J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249-255. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- [12] Muller DC, Johansson M, Brennan P. Lung Cancer Risk Prediction Model Incorporating Lung Function: Development and Validation in the UK Biobank Prospective Cohort Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 861-869. DOI:10.1200/JCO.2016.69.2467.
- [13] Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death[J]. *NEJM*, 2013, 369(3):245-254. DOI: 10.1056/NEJMoa1301851.
- [14] 中华预防医学会, 中国肺癌筛查标准(T/CPMA 013-2020) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210106-00019.
- [15] Chinese Preventive Medicine Association. Lung cancer screening guideline of China (T/CPMA 013-2020)[J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210106-00019.
- [16] Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5):1210-1219. DOI: 10.1002/ijc.27339.
- [17] Jenks S. Is lung cancer incidence increasing in never-smokers? [J]. *JNCI*, 2016, 108(1). DOI: 10.1093/jnci/djv418.
- [18] 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, 18(11): 1523-1531. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30597-1.